

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16/02/2018
Par Mr. Djamel AJMANI

INTERETS ECONOMIQUES ET ENJEUX POLITIQUES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Membres du jury :

Président : Eric SERGHERAERT, Professeur de Législation

Assesseur : Hélène LEHMANN, Maître de conférences, Législation

Membre extérieur : Gloria KAN-MALLET, Directeur Affaires Réglementaires, SANDOZ

Membre extérieur : Fleur DELFOSSE, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois (Maubeuge)

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16/02/2018
Par Mr. Djamel AJMANI

INTERETS ECONOMIQUES ET ENJEUX POLITIQUES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Membres du jury :

Président : Eric SERGHERAERT, Professeur de Législation

Assesseur : Hélène LEHMANN, Maître de conférences, Législation

Membre extérieur : Gloria KAN-MALLET, Directeur Affaires Réglementaires, SANDOZ

Membre extérieur : Fleur DELFOSSE, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois (Maubeuge)

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
VANDENDRIESSCHE

Professeur Xavier

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand
Dr. Annie STANDAERT
Pr. Patricia MELNYK
Dr. Christophe BOCHU
Pr. Philippe CHAVATTE
M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire

Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80 %)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, Professeur des Universités

Après l'acquisition de bases solides grâce à votre enseignement à la faculté, j'ai pu lors de mon activité professionnelle, approfondir mes connaissances et réaliser ce travail. Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider le jury de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Docteur Hélène Lehmann, Maître de conférences

Aujourd'hui, vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma considération.

A Madame le Docteur Gloria Kan-Mallet, Directeur Affaires Réglementaires, Sandoz

Vous m'avez encadré avec une très grande rigueur et un professionnalisme indéfectible. Vous m'avez aidé, par vos compétences et vos conseils, à mener sereinement ce travail. Je tenais également à vous remercier pour votre gentillesse, votre soutien, votre grande disponibilité et votre aide aussi bien pour ce travail que pour ma vie professionnelle. J'ai été ravi de collaborer avec vous et tenais à vous exprimer toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Fleur Delfosse, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois

Vous avez accepté de partager votre expérience précieuse du milieu hospitalier à travers de nombreux conseils. Je vous remercie à ce titre pour votre très grande implication et votre participation à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre participation à l'élaboration de ce travail.

A mes Parents,

Pour m'avoir donné l'éducation qui fait de moi ce que je suis, pour avoir toujours su m'encourager et me guider afin de prendre les meilleures décisions.

Pour tous les sacrifices que vous avez fait pour nous.

A Najya, Ali, Abder, Marjo, Naz, Safia, Sam, Fatima et tous leurs enfants

Merci la famille pour avoir soutenu tous mes choix, bons ou mauvais, et pour s'être toujours pliée en quatre pour faire plaisir au petit dernier !

Pour les 4,92, les scoopers et toutes les bonnes blagues : encore merci. Et bien entendu que Zizou sera à jamais meilleur que Nedved.

Aux ducs clodoaldiens et leurs enfants, aux princes clichois et leur enfant, aux lords clichois, aux barons levalloisiens, aux comtes suresnois mais également au petit peuple parisien des Ternes, des Batignolles, de Bastille ou du 18^{ème} (et tous les autres éparpillés dans l'île de France) et même aux expatriés à Binic, à Gruson ou encore à Gravelines

Que de bons moments passés à tenter d'éviter de se retrouver le jeudi soir à l'Adada. Merci mille fois pour toutes ces franches rigolades et surtout d'être la meilleure bande de copains du monde !! Franchement qu'on mette un terme tout de suite aux soirées Rive Gauche ! Bande de prôles ! Le Coca® Z n'a jamais été aussi meilleur qu'en votre compagnie.

A Jérôme, CDMDNDR, Alice, Jiv et leurs enfants (respectifs) merci pour tout, tout simplement.

A Fleurette, Yen, Audrey, Steph (DT), Hélène (DT) et Louise

Best Harem forever, merci de m'avoir supporté durant toutes ces années facs, des cours de rock, au mercredi midi couscous à châtelet en passant par les salles froides du R+2 et les TP finis beaucoup trop vite. Puis, tant d'années post fac à galérer à synchroniser nos agendas de ministres respectifs. A tous les festoches d'été, soirées AA, celles au Rosa, nouvel an râté, repas dominicaux à SGEL... La douce perspective de penser aux prochaines vacances au soleil en votre compagnie est un réconfort qui revient chaque année. Tant de pactes de la claquette, de gobage d'huitres, de petit déj avec vue sur le « bassin », de tournois internationaux de pétanque de la dune de l'Herbe remportés haut la main... Bref, cette question qui revient inlassablement : « on y retourne quand ??? ».

A tous les autres pharmas restés zonés à Lille (et Hauts de France) après nos années fac

Merci pour tous ces bons moments Nutella® passés dans le ch'nord, en Normandie ou sous les tropiques (de Fretin, du Touquet ou de l'Étang-Salé-Les-Hauts). Que

d'excellents moments passés en votre compagnie depuis les bancs de la fac à être votre boîte noire de soirée (et votre Sam toujours patient et jamais énervé !). En attendant les prochaines aventures !

A Marie, merci pour tes levées de doigts en l'air, pour tous ces instants fretinois (et accessoirement pour avoir été ma *thesis planner*). A Marion et Ju, merci encore pour tout !! Puis à Alexis, ne change rien, tu es une source d'inspiration quotidienne.

Aux Innotheriens (et extension AF)

Quel plaisir de découvrir le monde de la pharma (enfin on se comprend...) à vos côtés ! Je l'aurai finalement faite cette thèse (au prix d'une étoile certes – promis un Ajmani règle toujours ses dattes euh ses dettes). Des soirées au ~~PP~~ à la Fav' aux restos toujours plus italiens, vous restez les mêmes : une belle bande de guignols !!

A Hanane, Fanny, Caroline, Vincent et tout ce qui se réfère à l'Islande

Takk Fyrir !! Une dédicace toute spéciale à « H » my best coworker ever ! Merci pour ton amitié, ta disponibilité et ta connaissance encyclopédique sur l'actualité people. Toujours précieux les lundis d'hiver.

Aux Sandoziens

Deux années c'est rien mais chez Sandoz c'est tellement de choses. Même si j'ai sauté du TGV, j'ai passé un super voyage en première (et plateau repas inclus) avec des collègues tels que vous. A Gloria, pour m'avoir permis de comprendre ce qu'être un excellent manager. A Edouard, pour avoir toléré mes bavardages incessants en sourcing. A la team de choc(olat) des AR.

A Quentin, Mehdi, Antoine et les amandinois

Saint Am représente ouais ! Merci d'avoir été des soutiens indéfectibles durant ces années fac et de m'avoir permis de croire en moi. Chacun a pris son envol mais l'important est de garder ce lien qui fait de nous des amis malgré la distance. A jamais les premiers.

A la team 85 du dimanche soir,

A jamais les vainqueurs.

A la team GR

A jamais les patrons. Jamais sans nos bâtons.

A Abdelhak et Sophien,

Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant la préparation de ce travail. La vie est bien plus douce sous les tropiques.

Une dernière chose : à qui le tour ?

TABLE DES MATIERES

Remerciements	9
INTRODUCTION	14
1. Généralités et définitions	16
1.1. Le médicament.....	16
1.1.1 Le médicament générique.....	17
1.1.2 Le médicament biologique	22
1.1.3 Le médicament biosimilaire.....	22
1.2. Statuts juridiques et réglementaires	23
1.2.1 De la chimie de synthèse aux biotechnologies	23
1.2.2 Textes régissant les biosimilaires.....	30
1.2.3 Cadre juridique d'un développement biosimilaire.....	37
2. Quel modèle économique pour les médicaments biosimilaires ?	50
2.1 Le marché des médicaments génériques.....	50
2.1.1 Marché des génériques en France et dans l'espace communautaire	50
2.1.2 Particularités du marché français et politique incitative en France.....	55
2.2 Le marché des biosimilaires	61
2.2.1 Données mondiales et européennes.....	61
2.2.2 Les produits biologiques dans les pays émergents.....	65
2.3 Analyse de marché de classes thérapeutiques « biosimilarisées ».....	66
2.3.1 Le marché des EPO et des G-CSF	66
2.3.2 Le marché des anti-TNF α	67
3 : Politique du biosimilaire en France et dans l'UE	72
3.1 Challenges à la pénétration des médicaments biosimilaires	72
3.1.1 Développement pharmaceutique et processus de fabrication.....	72
3.1.2 Exigences réglementaires.....	76
3.1.3 Promotion des biosimilaires	82
3.1.4 Barrières et leviers à la pénétration des médicaments biosimilaires.....	86
3.2 Synthèses des politiques européennes du biosimilaire	89
3.2.1 Politiques de décôte des prix	89
3.2.2 Politiques incitatives envers les professionnels de santé.....	90
3.2.3 Interchangeabilité : études de cas.....	91
3.3 Perspectives de la politique des biosimilaires en France	95
3.3.1 Politiques incitatives futures	96
3.3.2 Décentralisation du développement du marché des biosimilaires.....	99

CONCLUSION	102
Sommaire des figures :	104
Liste des acronymes	105
BIBLIOGRAPHIE	108

INTRODUCTION

L'avènement du marché des médicaments biologiques est encore récent, ayant débuté dans les années 90. En effet, le développement rapide de ce marché est principalement dû aux avancées essentielles dans des domaines thérapeutiques souvent mal voire pas couverts, notamment concernant des pathologies lourdes, chroniques et difficiles à traiter (oncologie, rhumatologie, gastro-entérologie, allergie, etc.).

Des avancées scientifiques et technologiques ont rendu possible l'essor de la production de biomédicaments à l'échelle industrielle.

Ce vivier a également été un formidable vecteur d'innovation, dans le sens, où on assiste désormais à un effondrement quasi global de la recherche et du développement de molécules chimiques, tant les possibilités concernant les molécules biologiques, à forte valeur ajoutée, semblent inépuisables.

Les biotechnologies ont donc été salutaires pour les industriels de la santé qui voyaient en ces techniques de nouvelles sources d'investissement rentables, ainsi que pour les systèmes de santé, en répondant notamment aux problématiques de santé publique au regard du vieillissement des populations.

Récemment, une vague d'expirations brevetaires et/ou de la protection des données pour un grand nombre de produits biologiques, connus pour être des postes de dépenses importants des systèmes de santé, a marqué l'avènement de spécialités dites « biosimilaires » à un produit de référence, c'est-à-dire une copie enregistrée dans un cadre défini par les autorités de santé européennes (EMA). Ces spécialités sont enregistrées suivant des lignes directrices précises cadrant un exercice de comparabilité avec la spécialité de référence sur la qualité, mais également sur les données cliniques et précliniques. En parallèle, à l'échelon mondial, un nombre croissant de pays dans le monde ont adopté des dispositions législatives et réglementaires similaires à l'Union Européenne, pionnière dans ce domaine, encadrant le développement et l'enregistrement des biosimilaires.

Ce travail a pour principal objectif de présenter le concept de médicaments biosimilaires en regard de son cadre réglementaire, législatif et de ses aspects scientifiques, ainsi que de mentionner les dispositifs politiques mis en place au niveau européen (en France particulièrement) afin d'en favoriser le développement au sein du marché actuel.

Afin d'analyser la position des pouvoirs publics et des organismes payeurs, un rappel des différentes notions utiles à la compréhension du concept du biosimilaire est présenté dans cette thèse.

Enfin, des pistes de développement seront évoquées afin d'optimiser le marché des médicaments biosimilaires, encore balbutiant en Europe mais également dans le monde.

Ce travail est articulé autour de trois parties : dans un premier temps seront présentées les généralités et les définitions en lien avec le médicament biologique et le biosimilaire (partie 1) ; dans un second temps, sera présenté le modèle économique actuel des médicaments biosimilaires (dans l'Union Européenne notamment) (partie 2), et enfin, seront présentées les différentes politiques de santé en termes de médicaments biosimilaires mises en place dans l'Union Européenne, ainsi que des pistes de développement du marché des biosimilaires dans l'espace européen (partie 3).

1. Généralités et définitions

1.1. LE MEDICAMENT

Le médicament se définit précisément en France selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique¹ (CSP) de la façon suivante :

« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament »

La réglementation française va également distinguer les médicaments listés, qui nécessitent une prescription médicale pour leur délivrance, et les médicaments non listés, n'en nécessitant pas.

Ce mémoire traite de médicaments issus de biotechnologies, qui, à ce jour, sont destinés à notamment traiter des pathologies lourdes et chroniques. Ils sont donc obligatoirement listés et dispensés sur prescription médicale.

Nous verrons par la suite les modalités de prescription et de délivrance des médicaments biologiques.

Nous pouvons également mentionner que « la préparation des médicaments destinés à l'usage humain ainsi que la vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets appartiennent au monopole des pharmaciens, sauf dérogations prévues aux articles du présent code (Article L4211-1 du CSP²) ».

Il existe un large panel de produits existant dans le domaine pharmaceutique et pouvant être considérés comme obéissant à la définition légale du médicament. Sa définition est statuée en fonction de son mode de préparation, ou en fonction de sa composition.

Pour le mode de préparation, nous pouvons lister les types de médicaments suivants :

- la spécialité pharmaceutique (préparée à l'avance, présentée sous forme conditionnée et caractérisée par une dénomination définie) ;
- la préparation officinale (préparée en pharmacie d'officine et dispensée directement au patient) ;
- les préparations magistrales (préparées selon une prescription médicale destinée à un malade défini) ;
- les préparations hospitalières (préparées à usage unique) selon les indications d'une pharmacopée en vigueur et souvent en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée par une pharmacie d'usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé ;
- les préparations de thérapie génique ;
- les préparations de thérapie cellulaire.

Les médicaments sont également définis en fonction de leur composition ou de leur origine :

On peut donc aisément différencier :

- les médicaments biologiques (tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite), ainsi que d'autres catégories comme :
- les médicaments homéopathiques (obtenus grâce à des souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique défini par la pharmacopée européenne, française ou à défaut une pharmacopée en vigueur d'un autre Etat Membre de l'Union Européenne) ;
- les médicaments à base de plante (à base de substances actives exclusivement d'origine végétale) ;
- les médicaments radio-pharmaceutiques (médicaments qui lorsqu'il sont prêts à l'emploi, contiennent un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales).

Ces spécialités pharmaceutiques biologiques sont le centre du débat qui va suivre.

1.1.1 Le médicament générique

On entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée au vu d'un dossier comportant dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De

même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.³

Cette définition du médicament générique provient de la transposition de la directive 2004/27/CE et vient compléter la loi sur la réforme de l'assurance maladie modifiant la définition du médicament générique (la première définition datant de la décision du 21 mai 1981 – qui définit le médicament générique de façon vague et n'est donc pas reprise dans ce propos).

Ainsi, les sels de dérivés chimiques issus d'une même substance active sont considérés comme un même principe actif, à condition donc que leur sécurité et/ou leur efficacité restent strictement identiques. Il existe de nombreux exemples de médicaments princeps « différenciés » de leur générique de par le sel de la substance active utilisée.

En 1998, le répertoire des génériques est défini de la façon suivante dans le CSP :

« Le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques... ».⁴

Ce répertoire est présenté sous la forme d'une liste mentionnant pour chaque spécialité de référence, l'ensemble des médicaments génériques ayant obtenu une AMM générique. Cette liste est sous la responsabilité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et est régulièrement mise à jour.

Elle est publiée sur le site de l'ANSM sous forme de décision.

Conformément aux dispositions du CSP, le Directeur Général de l'ANSM identifie les AMM génériques en vue de leur inscription sur le répertoire. Il a également l'obligation d'informer le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de l'octroi de cette AMM générique. Le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence (et de surcroît détenteur du brevet ou faisant valoir droit de ce brevet) dispose de 60 jours pour commenter cette décision auprès de l'ANSM et du laboratoire titulaire de la spécialité générique. Passé ce délai, la spécialité générique est inscrite sur le répertoire. Un délai d'environ un mois est également observé pour constater cette décision publiée sur le site de l'ANSM.

Figure 1 : Groupe générique d'une spécialité à base de tramadol (chlorhydrate)

Dénomination commune : TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE)

Voie orale

Groupe générique : **TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE) 50 mg - CONTRAMAL LP 50 mg, comprimé à libération prolongée - TOPALGIC LP 50 mg, comprimé à libération prolongée**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	CONTRAMAL LP 50 mg, comprimé à libération prolongée, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), LABORATOIRES GRUNENTHAL, LABORATOIRES GRUNENTHAL - NANTERRE (exploitant).	Lactose.
R	TOPALGIC LP 50 mg, comprimé à libération prolongée, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), SANOFI AVENTIS FRANCE, SANOFI AVENTIS FRANCE - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	TRAMADOL ZENTIVA LP 50 mg, comprimé à libération prolongée, LABORATOIRES GRUNENTHAL, SANOFI AVENTIS FRANCE - GENTILLY (exploitant).	Lactose.

- R correspond à la spécialité de référence ou princeps ;
- G correspond à la spécialité générique ;
- S correspond à une spécialité substituable.

Le médicament générique doit donc, pour être considéré comme un équivalent thérapeutique d'un médicament de référence, remplir les trois items suivants :

- même composition qualitative et quantitative en principe actif que la spécialité dite de référence ;
- même forme galénique (voir ci-dessus – forme à libération immédiate) ;
- biodisponibilité identique démontrée par une étude de bioéquivalence.

Comment est définie une étude de bioéquivalence ?

Afin de s'affranchir d'un dossier complet clinique, toxicologique et préclinique, le laboratoire demandeur pour une spécialité générique doit fournir dans son dossier une étude de bioéquivalence. Celle-ci est définie selon le CSP comme une «équivalence des biodisponibilités ». ⁵

La biodisponibilité se définit comme « la vitesse et l'intensité d'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ».

La biodisponibilité représente donc la quantité de principe actif absorbée par l'organisme et présent dans la circulation sanguine, par rapport à la dose qui a été administrée.

Ainsi, une biodisponibilité de 100 % est toujours attendue pour les spécialités administrées par voie intraveineuse.

Dans la majorité des cas, une étude de bioéquivalence est menée chez des sujets volontaires sains. La population de l'étude doit être la plus homogène possible afin de limiter les facteurs de variabilité externes aux médicaments testés.

Le nombre de sujet à inclure est calculé à l'aide d'une méthode appropriée mais ne doit généralement pas être inférieur à 12.⁶

Dans la plupart des cas, l'étude sera réalisée sur une population de 18 à 24 sujets.

Les études de bioéquivalence sont réalisées selon une méthodologie dite d'administration en « cross-over » ou croisée. La population sera divisée en deux et chaque volontaire recevra successivement le médicament de référence puis le médicament à tester pour la population 1 et vice versa pour la population 2. Les prises seront entrecoupées d'une période de *wash-out* nécessaire à l'élimination du produit pris au cours de la première période.

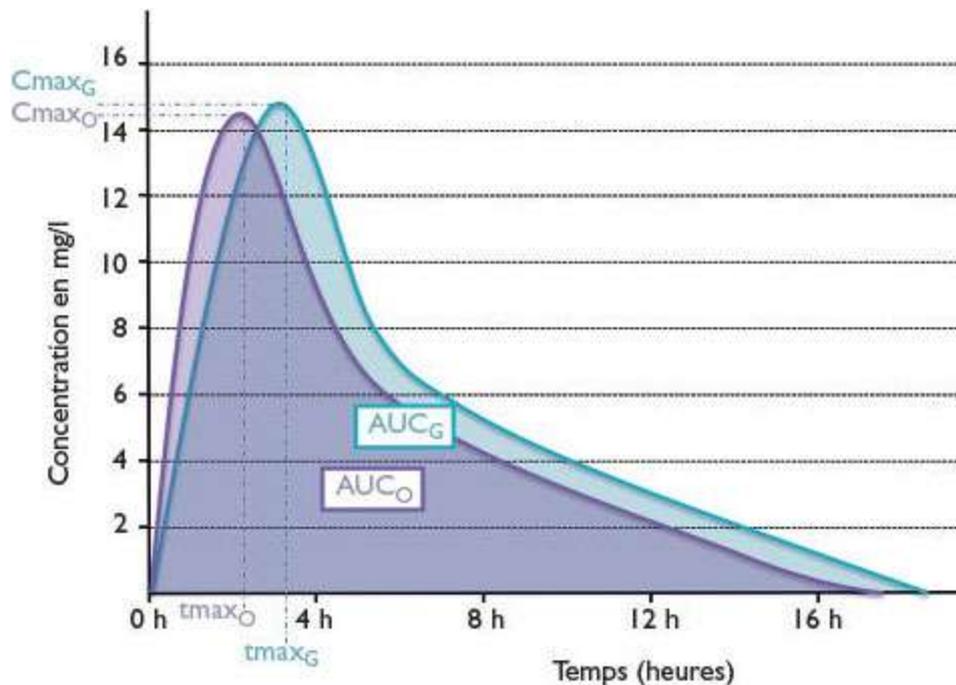
Cet intervalle est calculé en fonction de la demi-vie d'élimination du produit.

Des échantillons de sang et/ou d'urine (en fonction du métabolite à tester) sont prélevés juste avant l'administration ainsi qu'au cours du traitement et à intervalles réguliers. Ces prélèvements permettront de doser la substance active ou son métabolite (obtention d'un tracé de biodisponibilité).

Afin de comparer les biodisponibilités des deux spécialités comparées, on trace les courbes de concentrations plasmatiques (ou urinaires) pour calculer au minimum les paramètres pharmacocinétiques suivants :

- la concentration maximale en principe actif absorbée par l'organisme (C_{max}) ;
- le temps correspondant à la C_{max} = T_{max} ;
- l'aire sous la courbe (ASC ou AUC pour Area Under the Curve).

Figure 2 : Deux courbes de biodisponibilités chez un même sujet pour deux spécialités pharmaceutiques équivalentes⁷



Pour chaque patient, on obtient deux courbes à superposer.

Ainsi, pour chaque paramètre pharmacocinétique, il est nécessaire de calculer un intervalle de confiance à 90 % (IC90).

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA) les paramètres cinétiques du générique doivent être compris dans l'intervalle 80 % à 125 % pour prouver sa bioéquivalence.

Pour les spécialités à marge thérapeutique étroite (buprénorphine, levothyroxine...), la fourchette de valeurs est resserrée à 90 % - 110 %.

Le choix de cet intervalle est justifié par la marge tolérée entre deux lots d'un même médicament chez un même individu.⁸

Il peut exister des différences entre le médicament générique et le médicament de référence notamment concernant sa composition excipiendaire, sa forme pharmaceutique, le sel de son principe actif, mais tout cela à condition que la bioéquivalence du médicament générique avec son médicament de référence n'en soit pas altérée. Ainsi, toute modification est autorisée à condition que cela n'altère pas sa concentration en principe actif, ni sa vitesse d'absorption dans l'organisme.

Après avoir envisagé le médicament générique, analysons maintenant les notions de médicament biologique (1.1.2) et de médicament biosimilaire (1.1.3).

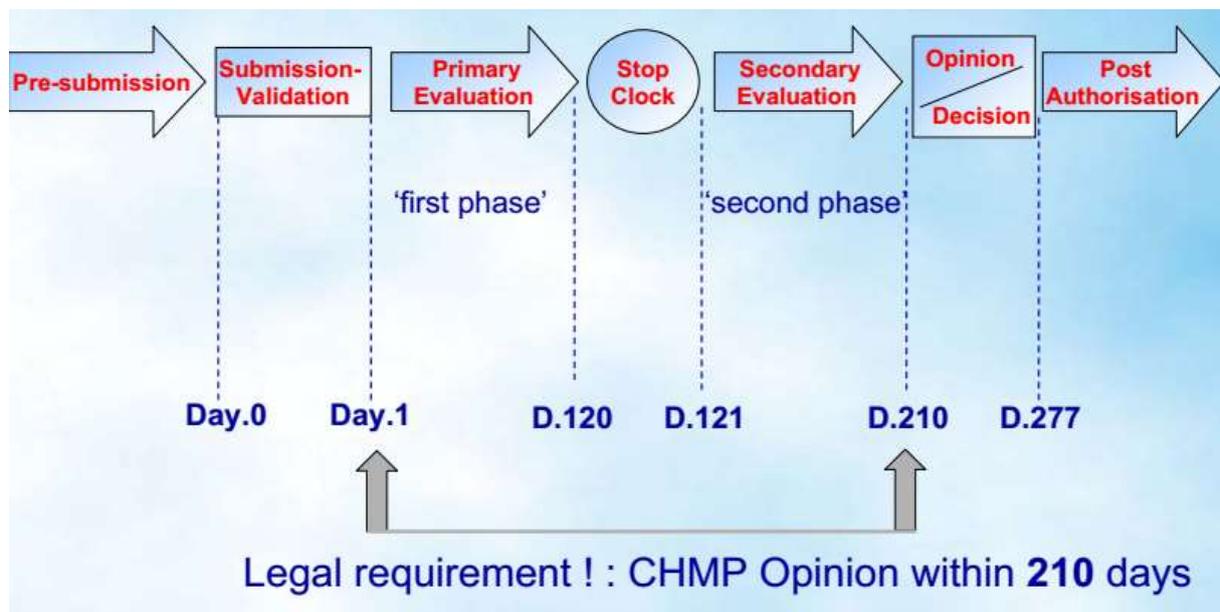
1.1.2 Le médicament biologique

Le médicament biologique (ou biomédicament) se définit de la manière suivante dans le CSP à l'article L.5121-1 : « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Ainsi, il peut exister un panel très élargi de médicaments biologiques. Il regroupe les produits dérivés du sang et du plasma, les vaccins, les thérapies géniques, les thérapies cellulaires, les allergènes mais également les spécialités produites à partir de la technique dite d'ADN recombinant. Nous pouvons citer ici les protéines recombinantes comme les enzymes, les protéines de fusion, et enfin les anticorps monoclonaux.

Le médicament biologique est enregistré par voie réglementaire centralisée (soumission du dossier d'AMM par le demandeur à l'EMA qui délivre une opinion positive validée ou infirmée par la Commission Européenne dans les délais détaillés dans la figure 3) :

Figure 3 : Délai et déroulement de la procédure centralisée⁹



1.1.3 Le médicament biosimilaire

Le médicament biosimilaire se définit dans l'article L5121-1 du CSP comme suit : « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites

des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées ».

A la lecture de cet article, qui est une transposition de la directive 2004/27/CE, il est important de noter que le médicament biologique similaire est défini par défaut en excluant notamment le fait qu'un biosimilaire doit être considéré comme un médicament générique.

Il est généralement admis que, pour des soucis notamment de caractérisation, les médicaments « biosimilarisables » sont ceux issus par génie génétique, au travers d'un procédé de fabrication défini et entièrement caractérisé au préalable par le laboratoire fabriquant.

Les médicaments biologiques d'extraction (médicaments issus du plasma humain par exemple), sont, par leur caractérisation délicate (nécessaire pour pouvoir prétendre au statut de biosimilaire) « protégés » d'une éventuelle « biosimilarisation ».

Afin de supporter les laboratoires pharmaceutiques souhaitant développer des médicaments biosimilaires, l'EMA, en complément de la directive européenne a progressivement élaboré des lignes directrices pour présenter des développements pharmaceutiques remplissant les critères nécessaires à l'évaluation de ces dossiers.

En effet, la procédure d'enregistrement d'un médicament biosimilaire est beaucoup plus complexe que celle d'un médicament générique.

Il est notamment nécessaire de fournir des données cliniques et précliniques, ainsi qu'une comparabilité de la qualité pharmaceutique de la spécialité biosimilaire avec son médicament biologique de référence. L'étude de bioéquivalence est également nécessaire mais non suffisante.

Ces lignes directrices élaborées par l'EMA sont :

- générales, introduisant le concept de biosimilarité (qualité, clinique et préclinique) ;
- des annexes spécifiques à chaque catégorie de produit biosimilarisable.

La suite du propos reviendra de façon plus exhaustive sur le programme de développement d'un médicament biosimilaire.

1.2. STATUTS JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES

1.2.1 De la chimie de synthèse aux biotechnologies

1.2.1.1 Origines des molécules chimiques et des molécules biologiques

La première différence entre les molécules chimiques et les molécules biologiques est leur origine.

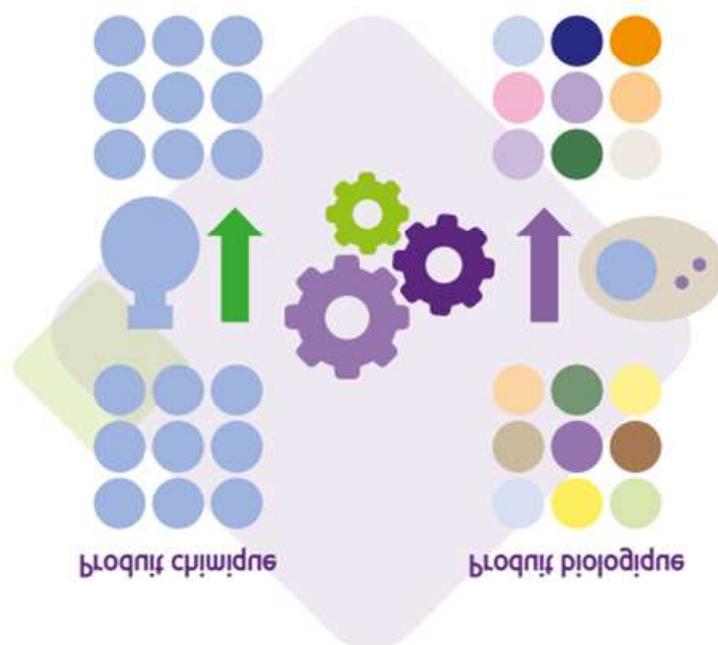
Les molécules chimiques sont produites par réaction de synthèse utilisant exclusivement des substances chimiques. Il est ainsi largement admis que les procédés de fabrication sont reproductibles et permettent d'obtenir un rendement de molécules identiques et parfaitement homogènes sur la structure.

Les molécules biologiques proviennent quant à elle du vivant, en particulier du règne animal :

- par extraction : où il existe un degré de variabilité très élevé entre les molécules produites ;
- par fabrication à partir d'un organisme vivant (bactérie, levure, virus, cellule de mammifère) – i.e. par génie génétique.

Il est ainsi important de mentionner qu'un organisme vivant ne peut pas synthétiser des molécules de structure identique, comme montré sur la figure 4 :

Figure 4 : Synthèse chimique versus synthèse biologique¹⁰



Ainsi, il est généralement admis qu'il existe une plus grande variabilité dans la production de molécules biologiques, en comparaison avec la synthèse de molécules chimiques.

Cela mène à des populations de molécules hétérogènes mais qui ont des structures très proches. Mais de ce fait, il existe des différences structurales plus ou moins mineures au sein d'une même production de molécules biologiques.

1.2.1.2 Caractéristiques structurelles

Une autre différence déterminante, entre les molécules dites chimiques et les molécules d'origine biologique, figure dans leur différence de structure et de poids moléculaire.

Par essence, une molécule issue de synthèse chimique sera de taille réduite, simple et d'un poids moléculaire faible.

Les molécules biologiques ont, quant à elles, des poids moléculaires beaucoup plus élevés notamment dus à la complexité de leur structure.

Une molécule biologique a quatre niveaux organisationnels :

- une structure dite primaire correspondant à la chaîne peptidique « aplaniée » ;
- une structure dite secondaire correspondant à l'assemblage des structures primaires en hélice alpha ou feuillet bêta (deux dimensions) ;
- une structure dite tertiaire correspondant à l'assemblage de plusieurs feuillets et hélice pour lui conférer une structure tridimensionnelle ;
- une structure dite quaternaire correspondant à l'assemblage de plusieurs structures tertiaires (pour certaines molécules de poids moléculaire très important) ;

Figure 5 : Poids moléculaire de différentes entités chimiques et biologiques¹¹

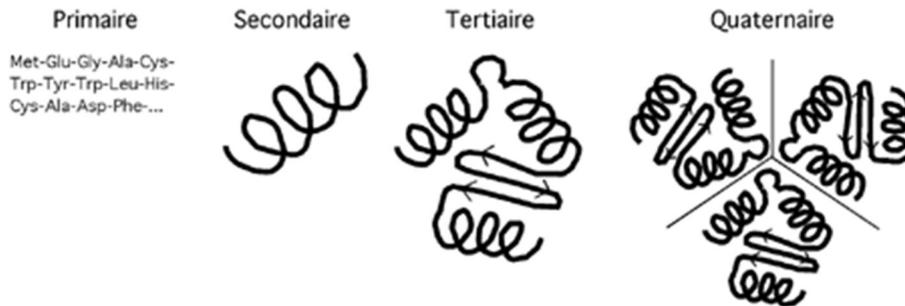


En effet, il n'est pas rare d'avoir un rapport de 10 000 entre les poids moléculaires des molécules biologiques et des molécules chimiques (cf. figure 5).

De par cette complexité, il est particulièrement difficile, voire impossible de reproduire par chimie de synthèse une molécule issue de la complexité biologique.

Il est donc nécessaire d'utiliser des sources biologiques pour la fabrication de ce type de molécules.

Figure 06 : Différents niveaux de structuration de l'ADN :



Par ces différents niveaux structuraux, il est aisément admis qu'une molécule biologique est un ensemble hautement complexe et difficilement reproductible de manière parfaite (contrairement aux molécules chimiques).

Toute l'activité d'une molécule biologique va être conditionnée par sa structure dans l'espace. Ainsi, celle-ci est essentielle, voire capitale pour la fonction de médicament.

Un bon « repliement » est une condition nécessaire afin d'assurer l'activité biologique attendue pour une molécule donnée.

La mise en place de la molécule dans sa structure tridimensionnelle est également dépendante de facteurs environnementaux notamment du pH, de la concentration ionique du milieu et de l'osmolarité du milieu. Des conditions défavorables peuvent avoir un impact négatif, voire irréversibles et mener à une dénaturation de la molécule.

Une dénaturation moléculaire peut provoquer soit une inactivité de la molécule chez un patient traité, ou même provoquer une réaction de sensibilisation de l'immunité avec la formation d'anticorps dirigés contre la molécule dénaturée.

Dans la continuité d'une synthèse protéique, il existe des modifications, dites de maturation, postérieures à sa configuration en structure tridimensionnelle. Cette phase de maturation, dite post-traductionnelle, modifie donc encore la structure protéique de la molécule biologique mais dans une moindre mesure. Cette phase de maturation se traduit par l'ajout de groupements glycosylés, sulfatés, ou phosphatés dans la structure tertiaire, modifiant ainsi les caractéristiques de la molécule (notamment sa charge). Cette phase de modification post-traductionnelle est entièrement dépendante de l'espèce synthétisant cette molécule biologique. Elles sont largement dépendantes de l'activité enzymatique de la lignée de cellules utilisée pour la fabrication de la molécule biologique.

Les modifications dites post-traductionnelles sont uniquement valables pour les organismes eucaryotes. Les organismes procaryotes (une bactérie par exemple) n'ont pas la possibilité de créer un processus de maturation.

Concernant les molécules pour lesquelles une maturation est utile, il sera nécessaire d'utiliser un système eucaryote afin de reproduire ces molécules (par exemple les cellules d'ovaire d'hamster chinois – CHO pour le trastuzumab).

Pour les molécules plus « simples » qui ne nécessitent pas de maturation, comme l'insuline, un organisme procaryote sera donc utilisé pour la fabrication (par exemple *E.Coli*).

L'utilité de la maturation réside dans sa protection vis-à-vis de son environnement. En effet, plus une molécule subit de modification post-traductionnelle, plus elle sera difficilement dégradée par l'organisme. Les structures glycosylées (acide sialique), notamment, jouent un rôle de protection. Il est également possible d'intervenir sur cette phase de maturation (grâce aux caractéristiques environnementales du milieu) afin d'obtenir un degré de maturation défini et se prémunir d'une durée d'action allongée pour un traitement donné.

Il est donc primordial pour un fabricant de molécules biologiques d'appréhender toutes ces subtilités techniques afin d'obtenir un développement satisfaisant.

En effet, une fois le processus de maturation terminé, la population de molécules sera hétérogène de par sa structure (avant maturation) mais également de par sa maturation (pas de reproductibilité également). Il sera donc nécessaire de caractériser chaque sous population moléculaire, ce qui diffère largement du modèle chimique, pour lequel, une seule population de molécule sera attendue.

Il est donc nécessaire de contrôler tous les aspects du processus de fabrication d'une molécule biologique tant la variabilité est présente à chaque étape.

Les contrôles doivent être à la fois nombreux mais également dynamiques (permanents dans le temps).

A noter que pour les médicaments dits de synthèse chimique, les contrôles sont ponctuels.

1.2.1.3 Comparaison des procédés de fabrication

Les procédés de fabrication entre une entité chimique et une entité biologique sont très éloignés, comme le montre la figure 7.

Une entité chimique est principalement synthétisée par l'association de substances chimiques dans un environnement bien défini, par contre, une synthèse de substance biologique nécessite l'utilisation d'un organisme vivant.

Il s'agit donc de synthèses beaucoup plus complexes en parallèle à la complexité de la nature de ces molécules.

Dans le cas des molécules biologiques, le procédé de fabrication va caractériser la structure moléculaire finale. Une connaissance parfaite du procédé est primordiale afin d'assurer la meilleure reproductibilité du processus et, donc de la structure moléculaire.

Pour obtenir une protéine recombinante (par exemple une EPO), les étapes sont les suivantes :

- le gène identifié comme codant pour la protéine va être inséré dans le génome d'une cellule qui sera utilisée comme une mini « usine » de fabrication de cette protéine ;
- ainsi, il faut cultiver une population de cette cellule afin d'obtenir un nombre suffisant de cellules nécessaires à une fabrication « industrielle » de la substance biologique (Il s'agit de l'étape de culture cellulaire) ;
- ce processus de culture cellulaire va dépendre de la cellule hôte choisie (fermentation pour les levures ou milieu de culture pour les cellules eucaryotes) ;
- au fur et à mesure de l'augmentation de la population cellulaire choisie, il est nécessaire de transférer celle-ci dans des bioréacteurs de plus en plus importants (cela représente un investissement non négligeable) ;
- le prélèvement de la protéine recombinante d'intérêt se fera progressivement afin de garantir les meilleurs rendements sur cet investissement ;
- ensuite, vient l'étape de purification, qui permet d'obtenir les meilleurs rendements sur la protéine d'intérêt, et de se séparer d'un maximum d'éléments indésirables comme les contaminants, les substances apparentées et les agents pathogènes.

Enfin, comme toute spécialité pharmaceutique, la dernière étape est celle de la mise en forme dite pharmaceutique : il s'agit de mettre sous forme galénique la protéine d'intérêt afin d'en faciliter l'administration. Dans le cas des protéines recombinantes et plus largement des molécules biologiques, du fait des poids moléculaires importants et de la complexité de leur structure, il est extrêmement difficile de mettre sous forme orale ce genre de molécule (grande instabilité). Il est donc nécessaire pour la quasi-totalité des cas de préparer le médicament sous forme stérile et injectable (intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), sous cutanée (SC)).

Ce procédé de fabrication impose aux laboratoires pharmaceutiques de maîtriser toute la chaîne de fabrication afin de conserver la molécule d'intérêt dans sa configuration choisie (configuration = mode d'action). Chaque étape de fabrication a un statut

critique et se doit donc d'être entièrement caractérisée et contrôlée (et il faut également justifier sa mise en place auprès des autorités).

La modification de la configuration moléculaire suite à une modification du procédé de fabrication, si elle est non contrôlée, peut avoir des conséquences désastreuses notamment sur l'activité biologique de la molécule (activité moindre voire nulle dans le cas des agrégats : le traitement n'est plus efficace).

On peut aisément imaginer que la parfaite connaissance du procédé de fabrication par la mise en place de contrôle à toutes les étapes, ainsi que les équipements nécessaires à la fabrication des molécules biologiques constituent un investissement extrêmement important pour les laboratoires souhaitant exploiter un médicament biologique.

Pour un médicament générique, les modifications des procédés de fabrication sont fréquentes (et contrôlées par les autorités de santé) mais cela ne met pas en jeu la configuration de la molécule et donc son activité clinique.

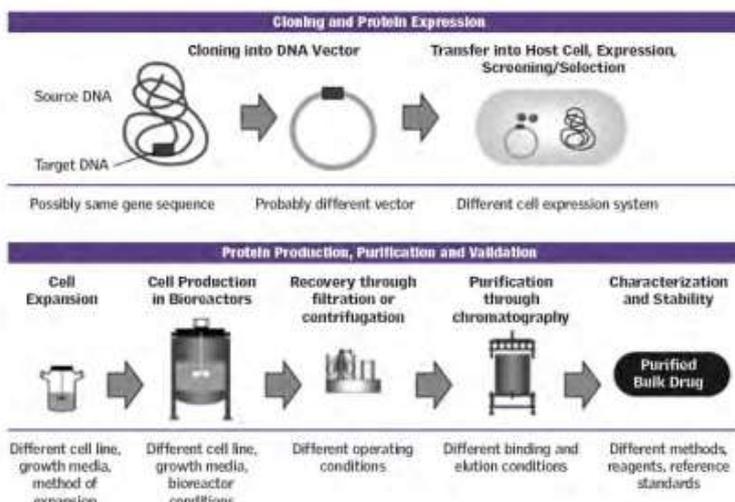
Il n'est pas nécessaire pour un laboratoire générique, de « copier » le processus de fabrication tant que celui-ci est reproductible à l'échelle industrielle et que la molécule identifiée dans le produit fini est identique.

Pour un laboratoire commercialisant des biosimilaires, il est nécessaire de se rapprocher du processus de fabrication du laboratoire de la spécialité de référence afin de contrôler au mieux la reproductibilité de la molécule d'intérêt « biosimilarisée ».

A l'inventaire des éléments ci-dessus, nous comprenons que le législateur a bien séparé l'approche biosimilaire de l'approche générique.

Il est donc dans ce cas nécessaire de ne pas recourir à la même voie réglementaire pour un médicament générique et pour un médicament biosimilaire.

Figure 7 : Production des protéines recombinantes : sources de variabilité entre fabricants¹²



1.2.2 Textes régissant les biosimilaires

Figure 10 : Données requises pour l'évaluation d'un générique et d'un biosimilaire – CMC : Chemistry Manufacturing and Control¹³



1.2.2.1 Règlements et directives en vigueur dans l'espace communautaire et en France

Afin de pouvoir commercialiser une spécialité pharmaceutique fabriquée industriellement, un laboratoire pharmaceutique doit apporter des éléments nécessaires à l'évaluation de son rapport bénéfice/risque auprès des autorités compétentes. C'est dans ce cadre d'évaluation qu'est délivrée l'AMM d'une spécialité pharmaceutique qui donne au laboratoire la liberté d'exploiter ce médicament dans des conditions strictes définies dans cette AMM (notamment en terme de suivi de la sécurité à court/moyen/long terme – de conditions de prescription et de délivrance). Il s'agit donc d'une décision administrative avec des contraintes d'utilisation.

La législation européenne s'est construite au départ autour de la directive 65/65/CE de janvier 1965¹⁴ instituant une politique commune européenne.

S'en suivent de nombreuses directives et textes communautaires afin de modifier, compléter ou remplacer cette directive jusqu'à la compilation de tous ces éléments dans la directive 2001/83/CE¹⁵ reprenant ainsi le leadership sur le droit communautaire en terme de législation pharmaceutique.

Cette directive sera complétée et modifiée par deux textes législatifs essentiels :

- la directive 2004/27/CE¹⁶ modifiant la directive 2001/83/CE légiférant le droit communautaire du marché pharmaceutique (en apportant par exemple la définition du médicament) ;
- le règlement 726/2004 du 31 mars 2004¹⁷ apportant les procédures centralisées comme voie règlementaire (et notamment pour tout médicament biologique).

Afin de parvenir à exploiter sa spécialité, un laboratoire doit fournir des données cliniques, précliniques, toxicologiques et de qualité afin de prouver aux autorités compétentes, que dans sa globalité, la spécialité pharmaceutique présente un bénéfice dépassant les risques encourus dans l'utilisation du médicament, et de ce fait, est un bien favorisant la protection de la santé.

L'évaluation du dossier dépendra également de la voie réglementaire « choisie » :

En procédure centralisée (CP) : par l'EMA qui donne une opinion via le Committee For Medicinal Products for Human Use (CHMP), l'AMM étant délivrée sur la base de cette opinion par la Commission Européenne. Pour certaines indications il est imposé (par les textes européens) d'utiliser la CP comme voie réglementaire pour l'enregistrement d'une spécialité, à savoir les traitements destinés au cancer, au diabète ou au traitement du VIH par exemple.

En procédure décentralisée (DCP), en procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ou en procédure nationale (NP) : par un ou des états membres (EM).

Pour la DCP, le laboratoire désire enregistrer sa spécialité dans plusieurs EM. Aucune AMM n'est disponible dans un EM, l'évaluation est faite par un état membre de référence (RMS) accompagné des états membres concernées (CMS) pour lesquels l'AMM sera enregistrée.

Pour la MRP, il existe au moins une AMM disponible dans un EM (en NP ou en DCP).

La NP est un enregistrement disponible dans un seul EM (en France, évaluation faite par l'ANSM).

Les médicaments innovants, les médicaments destinés aux pathologies orphelines, les traitements issus de biotechnologie sont également obligatoirement enregistrés par voie communautaire (ou CP).

A noter qu'en raison de sa portée, cette voie réglementaire est désormais largement utilisée par les industriels pour enregistrer leurs spécialités pharmaceutiques.

Il existe de nombreuses voies réglementaires pour l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique. La voie réglementaire choisie est un choix de l'industriel. Cependant, dans les faits, les voies réglementaires s'imposent souvent d'elles-mêmes en fonction de la situation à laquelle est confronté le laboratoire.

Concernant notre propos, comme toute substance biologique, les médicaments biosimilaires sont obligatoirement enregistrés par voie communautaire (CP).

Désormais, en France, dans le domaine des innovations thérapeutiques le droit communautaire a, dans la plupart des cas, pris le pas sur le droit national.

Après avoir détaillé le cadre réglementaire relatif au médicament générique en France et dans l'Union Européenne, nous allons présenter le cadre juridique du médicament générique dans le même espace.

1.2.2.2 Cadre juridique des médicaments génériques en France et dans l'espace communautaire

L'histoire du médicament générique débute en France en 1996 avec sa première définition issue du CSP de la façon suivante : « [...] spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». Cette définition intervient dans le cadre de l'ordonnance du 24 avril 1996 en faveur de la maîtrise médicalisée des dépenses de soin.

Par la suite, le 23 décembre 1998, est créé en France, grâce à la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS), le répertoire officiel des spécialités de références et génériques rassemblant toutes les spécialités équivalentes sous un même groupe dit « générique ».¹⁸

Face à l'échec de ces mesures, le législateur va accorder aux pharmaciens d'officine le droit de substitution par décret n°99-486 du 11 juin 1999 relatif au droit de substitution du pharmacien d'officine et des spécialités génériques.¹⁹

Ce droit de substitution, afin d'être le plus efficace possible, va s'accompagner d'incitation, notamment financière en faveur du pharmacien d'officine, avec pour but de maximiser l'utilisation de ce droit de substitution.

Il faut tout de même souligner le retard pris par la France par rapport à ses voisins britanniques et allemands pour mettre en place une politique innovante et incitative en faveur de la promotion des médicaments génériques.

La directive 2001/83/CE²⁰ apporte une définition du médicament générique dans l'espace communautaire. Cependant, comme toute directive, elle est transposable en droit national ; ce qui a pour conséquence de ne pas avoir de définition harmonisée du médicament générique entre les Etats Membres. Cela a pour principal effet une pénétration et une politique du médicament générique hétérogènes entre ces derniers.

Conscient du manque d'harmonisation des politiques des médicaments génériques dans l'espace communautaire ainsi que de la nécessité de la mise en place de politique favorable aux médicaments génériques pour la pérennité des systèmes de santé dans l'UE, le législateur européen va cimenter les politiques nationales des Etats Membres en matières de médicaments génériques grâce à la directive 2004/27/CE²¹ modifiant la directive précitée 2001/83/CE, notamment en précisant que :

- « étant donné que les médicaments génériques constituent une part importante du marché du médicament, il convient de faciliter leur accès au marché communautaire » ;
- « la période de protection des données relatives aux essais précliniques et cliniques devrait être harmonisée ».

Auparavant appelé médicament essentiellement similaire dans la directive précédente, il est désormais défini comme « un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriée ».

Il est donc désormais précisé, par le législateur européen, les conditions scientifiques nécessaires pour obtenir le statut de médicament générique.

Il est également mentionné dans cette directive, que des études complémentaires sur la sécurité ou l'efficacité doivent être menées dans le cas où la composition en excipients (qui n'ont pas la nécessité d'être identiques au sens strict) diffère sur ses propriétés physico-chimiques entre le médicament générique et le médicament de référence, et de ce fait, pourrait avoir un impact sur la bioéquivalence entre ces deux spécialités.

Il est également précisé que toutes les formes pharmaceutiques à libération immédiate prises par voie orale constituent une seule et même forme pharmaceutique.

De ce fait, désormais, en droit français, le médicament générique sera défini dans le CSP par l'article L.5121-1 du CSP qui résulte de l'article 10.2 de la directive 2004/27/CE par la loi du 13/08/2004 relative à la réforme de l'Assurance Maladie²².

L'article 30 de cette loi complète la définition du CSP dans ces termes : « les différents sels, esters, ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de l'efficacité et de la sécurité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être apportées ».

L'arrêté du 12 février 2004 relatif aux prix et marges des médicaments remboursables vient compléter le décret 99-486 relatif à la création du répertoire.²³

Ce texte prévoit l'inscription de toute nouvelle spécialité générique sur ce répertoire national créé et publié par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Désormais, le législateur a créé le cadre et dessiné tous les outils nécessaires à une pénétration efficace du marché générique en France.

D'autres mesures incitatives ont été mises en place en France afin d'augmenter le marché des génériques :

- l'instauration d'une marge incitative pour le pharmacien d'officine (il dispose de la même marge officinale en valeur absolue entre un médicament générique et son médicament de référence) ;
- la possibilité pour un laboratoire de faire une demande allégée d'inscription sur la liste des médicaments prise en charge par la Sécurité Sociale auprès des autorités de santé ;
- l'attribution du statut générique n'est plus dépendante de la publication dans le répertoire mais est désormais définie dans l'AMM d'une spécialité.

1.2.2.3 Cadre réglementaire des médicaments génériques

Les exigences réglementaires en termes de format de soumission pour un laboratoire souhaitant enregistrer auprès d'autorités de santé européennes, sont identiques à toute spécialité pharmaceutique. Ce dernier doit donc déposer ce dossier d'AMM au format Common Technical Document (CTD) en vigueur.

Il n'y a pas de différence dans le contenu du dossier entre le médicament générique et le médicament de référence sauf au niveau du dossier préclinique (module 4) et du dossier clinique (module 5). En effet, ces derniers modules ne sont pas requis dans le cadre d'un enregistrement d'un dossier générique, mais devra comporter une (ou des) étude(s) de biodisponibilité appropriée(s) afin de démontrer la bioéquivalence avec son médicament de référence.

Le niveau d'exigence de l'évaluation technico-réglementaire faite par les autorités de santé compétentes pour un médicament générique sera donc le même que pour un médicament de référence.

Il peut exister des différences entre la spécialité générique et la spécialité de référence avec comme seule exigence de ne pas avoir de conséquence sur leur bioéquivalence.

En effet, seule la bioéquivalence constitue une preuve de l'équivalence thérapeutique entre deux spécialités.

Les médicaments peuvent être considérés comme bioéquivalents si leur biodisponibilité (vitesse et intensité d'absorption) après administration d'une même dose dans les mêmes conditions est équivalente.

Ainsi, il est admis par le législateur européen que la démonstration de la bioéquivalence sur les critères pharmacocinétiques choisis est pour la plupart du temps la condition nécessaire et suffisante pour qu'une copie de médicament soit considérée comme le générique d'une spécialité de référence.

De ce fait, aucune donnée clinique n'est requise en vue de l'obtention de son AMM car déjà déposées par le médicament de référence pour l'obtention de son AMM, et approuvées par les autorités de santé.

Il est important de souligner, que pour la partie pharmaceutique (module 3), il est nécessaire pour le laboratoire générique de fournir aux autorités compétentes des données exhaustives sur la qualité de la spécialité tant sur le plan du produit fini, que sur la qualité de la substance active, ainsi que des différentes matières premières entrant dans sa fabrication.

Il faudra également fournir toutes les données sur les sites de fabrication utilisés, les détails sur le développement pharmaceutique, les procédures de contrôles, la composition du produit fini, le conditionnement et le suivi à long terme de la stabilité ; et ce, pour le produit fini et pour la substance active.

1.2.2.4 Du cadre législatif des médicaments biologiques à celui des biosimilaires

Par rapport au médicament de synthèse chimique, le médicament biologique est une entité juridique associée à un régime plus strict en matière d'évaluation avant toute mise sur le marché ainsi qu'un encadrement plus strict du suivi post-commercialisation.

Il faut mentionner que la définition du médicament biologique a évolué grâce aux connaissances techniques acquises progressivement.

Il a tout d'abord été assimilé à un ensemble plus large sous la bannière « biotechnologie » au sein de l'UE, lui conférant un statut au final assez imprécis.

La définition européenne du médicament biologique est donnée au sein du même espace par la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2003/63/CE en séparant :

- les médicaments biologiques avec leurs spécificités en termes de production et d'origine notamment (fabriqués grâce à un vecteur biologique du vivant) ;
- les médicaments chimiques, uniquement fabriqués par l'Homme, n'existant pas naturellement dans l'environnement.

Il est également mentionné que le « médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance active produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et son contrôle ».

Il est donc bien clair que le législateur européen définit le médicament biologique, non pas uniquement par l'activité de sa substance active biologique, mais également comme un enchaînement de techniques et de procédés. La substance biologique est

donc définie par l'ensemble des opérations nécessaires à son obtention ainsi que tous les contrôles nécessaires à la caractériser.

Le médicament biologique est donc plus à même d'être défini par les moyens mis en place pour l'obtenir que le produit lui-même.

Selon la directive 2003/63/CE²⁴ : « sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains [...], les médicaments de thérapie innovante ».

Le développement ainsi que la production d'un médicament biologique sont donc encadrés par un cahier des charges beaucoup plus strict que son homologue chimique.

Du fait de leur complexité, il est beaucoup plus ardu de définir des procédés de fabrication reproductibles, souvent beaucoup plus longs, avec un savoir-faire beaucoup plus spécifique. Il est donc plus contraignant pour un laboratoire d'enregistrer un médicament biologique dans l'UE par rapport à un médicament de référence chimique.

La législation européenne a évolué au fur et à mesure de l'amélioration des techniques. C'est également le cas avec la perte des premiers brevets liés aux spécialités biologiques.

Le droit communautaire, par la directive 2003/63/CE en juin 2003, va opposer :

- les médicaments « essentiellement similaires », (« ancêtres » du médicament générique) ;
- les médicaments « biologiques similaires », copies de médicaments biologiques.

Considérant la complexité structurale, la complexité des procédés de fabrication des substances biologiques entre autres, le législateur européen a défini qu'un médicament biologique ne pouvait pas être considéré comme générique d'une autre spécialité biologique.

Il faut attendre la directive 2004/27/CE²⁵ pour obtenir une définition du médicament biologique similaire ou biosimilaire, ainsi que les dispositions juridiques applicables aux médicaments biologiques de référence auxquels ils se réfèrent (propriété industrielle, protection des données).

Il est bien indiqué que le médicament biologique similaire est défini par défaut : « médicaments biologiques similaires ne remplissent pas habituellement toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques ».

L'article 10.4 de la directive 2004/27/CE définit le médicament biosimilaire de la manière suivante : « lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la

définition du médicament générique, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différence dans le procédé de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis »

La transposition en droit français de cette directive est définie dans la loi n°2007-248 du 26 février 2007²⁶ et dans le CSP dans l'article L5121-1²⁷ par les termes suivants : « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires déterminées par voie réglementaire ».

Il est donc important de mentionner que, comme en droit européen, le médicament biosimilaire est défini par défaut en droit français.

Cette définition aura une influence très forte sur le cadre juridique dans lequel doit s'inscrire un développement de médicament biosimilaire.

1.2.3 Cadre juridique d'un développement biosimilaire

Les médicaments issus de biotechnologies ont été une véritable révolution en termes de prise en charge thérapeutique.

En effet, de nombreux besoins thérapeutiques étaient considérés comme des impasses avant l'avènement des thérapies issues des biotechnologies.

On peut citer l'utilisation des érythropoétines (EPO) chez les insuffisants rénaux, chez les patients atteints de cancer en post-chimiothérapie ou encore l'insuline chez les patients diabétiques.

Les biotechnologies sont désormais le vivier le plus important pour l'innovation pharmaceutique.

Cependant, du fait de leurs cibles thérapeutiques (souvent des pathologies chroniques, lourdes), il s'agit également d'un poste de dépenses important pour les organismes payeurs.

Les médicaments génériques connaissent un essor important depuis les diverses politiques mises en place afin de réduire de manière importante les dépenses de la collectivité.

Ainsi, comme ce fut le cas dans les années 90 pour les médicaments génériques, les enjeux actuels pour les médicaments biosimilaires sont de permettre à la plus large de la population de bénéficier de thérapeutiques avancées et également d'en réduire leur coût de prise en charge.

Le potentiel économique est extrêmement important pour le marché des biosimilaires. Cependant, ce marché est encore fortement limité en termes de pénétration à cause de multiples barrières. Il existe de nombreuses sources prévoyant des ventes de biosimilaires atteignant plusieurs dizaines de milliards d'euros à l'aube de 2025 dans le monde.

L'Amérique du nord est le premier marché pour les médicaments biologiques, constituant quasiment la moitié des parts de marché.²⁸ L'Union Européenne arrive en seconde place avec près d'un tiers des parts de marché.

Les Etats-Unis, qui forment le premier marché mondial en valeur du médicament biologique, ont pris un retard conséquent en matière réglementaire sur ces copies de médicaments biologiques. L'Union Européenne, pionnière dans ce domaine, a, dès 2004, jeté les bases de la future législation concernant les copies de médicaments biologiques en créant un cadre juridique et réglementaire pour l'enregistrement spécifique de ces produits.

A ce jour, 11 ans après la première commercialisation d'un médicament biosimilaire en Europe (Omnitrope[®], Sandoz en 2006), il existe 36 biosimilaires enregistrés correspondant à 9 médicaments biologiques de référence. Au départ, seules des spécialités couvrant des aires thérapeutiques dites de niches sont concernées. Mais les laboratoires développeront par la suite des copies de « blockbusters » (médicament dépassant le milliard de dollars de chiffre d'affaire).

Il s'agit des classes thérapeutiques suivantes : Hormones de croissances, EPO, Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF), insulines (action lente et rapide), hormone de stimulation ovariennes, anti Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha, anticorps monoclonaux utilisés en oncologie et en immunologie, traitement de l'ostéoporose.

En Septembre 2017, l'ANSM a publié pour la première fois un répertoire des spécialités biologiques, dont les dispositions étaient prévues dans la LFSS 2014 (par publication du décret n°2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires)

Ainsi, une des principales causes du faible développement actuel est le retard pris par les Etats-Unis pour favoriser la pénétration des médicaments biosimilaires. En effet, le marché américain reste le premier marché mondial et est censé représenter la locomotive mondiale pour le marché des biosimilaires.

En 2010, l'administration Obama a décidé, dans le cadre d'une réforme du système de santé américain, de prendre des mesures qui pourraient permettre une pénétration efficace des biosimilaires dans le marché américain. Le Biologics Price Competition and Innovation Act crée pour la première fois aux EU une démarche permettant une procédure d'enregistrement accélérée pour les médicaments biosimilaires.

Il sera amendé par le Public Health Service Act qui définit toutes les modalités d'enregistrement des spécialités biologiques. En 2010, sera également intégrée une nouvelle modalité d'enregistrement des médicaments biosimilaires dans ce texte réformé, le Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA).

Il est également prévu dans le PPACA de donner une période d'exclusivité de 12 ans pour les spécialités biologiques de référence. Il est également donné un an d'exclusivité pour le premier médicament biosimilaire arrivant sur le marché américain.

L'impulsion donnée par l'administration Obama sur la réglementation des biosimilaires, en donnant une définition légale de cette catégorie de médicament et également en définissant les critères d'enregistrement pour le marché américain, devraient donner l'impulsion à ce marché des biosimilaires aux Etats-Unis et le rendre le plus extensible possible.

Ainsi, il est attendu que les Etats-Unis, même s'ils accusent un retard dans ce domaine, soit le levier de croissance le plus approprié du marché des biosimilaires au niveau mondial.

L'administration Trump n'a pour le moment pas montré de volonté politique de modifier le sens de cette politique mise en place par la précédente administration.

1.2.3.1 Génériques VS biosimilaires : Similitudes

Qu'ils soient d'origine chimique ou biologique, les médicaments de référence sont toujours sous la protection identique d'un même système juridique :

- la protection industrielle, c'est-à-dire au moyen de brevets ;
- l'exclusivité des données de l'AMM.
 - 1.2.3.1.1 La protection brevetaire et exclusivité du médicament de référence

Au sein de l'UE, pour pouvoir jouir pleinement d'une protection brevetaire, il faut que le brevet soit déposé, et confère ainsi, dès sa publication un statut d'innovation et de ce fait une exclusivité commerciale de cette invention sur 20 ans.

Du fait des délais de mise sur le marché (notamment du fait du développement complet pour un médicament de référence, souvent entre 10-15 ans – recherche préclinique, et clinique sont les facteurs qui allongent le plus le délai de mise sur le marché), l'exclusivité de l'invention brevetée est souvent complétée par un Certificat Complémentaire de Protection (CPP) qui octroie une période d'exclusivité de 5 ans maximum en plus des 20 ans octroyés initialement (protection du brevet). Il est important de noter que ce CPP doit être demandé ; et est octroyé, dès le dépôt de la demande d'AMM.

Dès 2000, afin d'accélérer l'accès au marché des spécialités génériques, le législateur français a autorisé les laboratoires génériques à obtenir leurs AMM, et cela avant la

fin de la période d'exclusivité. De ce fait, il était désormais possible pour ces laboratoires de pratiquer tous les tests et essais de bioéquivalence nécessaires au dépôt de leur dossier d'enregistrement²⁹ avant l'échéance du brevet de la spécialité de référence.

La transposition en droit français de la directive 2004/27/CE³⁰ a clarifié la situation en confirmant qu'un médicament générique (ou un biosimilaire) pouvait obtenir son AMM avant l'expiration des droits brevetaires d'un médicament de référence.

L'article 10.6 de cette directive stipule : « La réalisation des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux CCP portant sur les médicaments de référence. »

Les laboratoires génériques ou biosimilaires peuvent donc désormais générer les données nécessaires aux exigences réglementaires dans l'optique de l'obtention d'une AMM, et ce même avant l'expiration du brevet du médicament de référence.

Lorsqu'un laboratoire générique souhaite exploiter une spécialité générique ou un biosimilaire, il est dans l'obligation de déclarer à l'ANSM tous les brevets en vigueur pour la spécialité de référence, et déclarer également que le lancement de sa spécialité générique ou biosimilaire n'enfreint aucun droit de propriété industrielle.

Le laboratoire de la spécialité de référence peut donner un accord à un laboratoire générique/biosimilaire afin d'exploiter sa spécialité générique/biosimilaire en amont de la fin de la période de protection brevetaire dans le cadre d'accords commerciaux entre les deux entités.

- 1.2.3.1.2 Protection des données de l'AMM

Il s'agit d'une protection innovante et spécifique de l'industrie du médicament afin de protéger une innovation.

Un laboratoire a la possibilité d'obtenir une AMM générique sur la base d'une procédure allégée, notamment en termes de données cliniques et précliniques (se limitant à l'étude de bioéquivalence dans la plupart des cas). Il s'agit donc d'une économie substantielle répercutée notamment sur le prix des médicaments génériques.

Il faut donc que les autorités de santé aient la possibilité de se référer aux données de la spécialité de référence pour accorder une AMM sur la base du dossier abrégé.

Cet accès à la procédure abrégée dite générique était possible dès 10 ans après l'obtention de l'AMM de la spécialité de référence. Aucune protection supplémentaire de 10 ans n'est fournie pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle posologie pour une même substance active : c'est le concept d'AMM globale.

Cette disposition a été transposée en droit français dans la loi 2007-248³¹.

La directive 2004/27/CE viendra modifier ces dispositions concernant la protection des données : cette protection adoptera la formule dite du « 8+2+1 » :³²

- 8 ans : une demande d'AMM générique pourra être déposée au bout de 8 ans après l'obtention de l'AMM de la spécialité de référence
- 2 ans : l'obtention de l'AMM générique se fera après deux ans suivant les 8 années mentionnées ci-dessus
- 1 an : le laboratoire de la spécialité de référence pourra jouir d'une année d'exclusivité commerciale supplémentaire pour toute nouvelle indication, et sous certaines conditions.

Il est également précisé dans la directive 2004/27/CE que ces dispositions sont aussi valables pour les médicaments biosimilaires.

Cette disposition est transposée en droit français pour le médicament générique à l'article R5121-28³³ du CSP et élargie aux médicaments biosimilaires à l'article L5121-10-1³⁴ du CSP.

Il est également indiqué dans cette directive que toute modification ou extension d'AMM devra être considérée comme une même autorisation globale.

Cette disposition, entrée en vigueur en 2005, n'ayant pas de rétroactivité, seules les AMMs déposées par le laboratoire princeps dès 2005 sont concernées (à partir de 2015 pour les laboratoires génériques).³⁵

▪ 1.2.3.1.3 Des économies pour les organismes payeurs

Le marché mondial des médicaments génériques était estimé à environ 200 milliards de dollars en 2015 selon certaines analyses.

Les Etats-Unis représentent une part d'environ 50 % de ce marché, les cinq principaux pays européens représentant quant à eux 25 % des parts de marché.³⁶

Le marché des produits biologiques est fortement dynamique avec une croissance mondiale estimée à 9 % en 2013 (plus forte taux de croissance pour cette catégorie de spécialité versus 5 % par rapport au reste de l'industrie pharmaceutique) sur un marché mondial estimé à 130 milliards d'euros.³⁷

En France, le cumul annuel du chiffre d'affaires entre janvier et août 2017 des prescriptions remboursables s'élevait à 12 milliards d'euros dont 3 milliards prescrits dans le répertoire des médicaments génériques. La part de marché des médicaments génériques s'élevait alors à 2 milliards d'euros.

En unités de vente (UCD), la donne est légèrement différente : le médicament générique sur la même période représente un tiers du marché du médicament

remboursable (et représente même 80 % du marché prescrit dans le répertoire générique).

En France, la substitution des médicaments de référence par leurs génériques est une pratique courante. Cependant, il existe encore une masse importante de prescription hors répertoire qui ne permet donc pas de favoriser la pénétration des médicaments génériques sur le marché français.

En 2017, le marché des médicaments biologiques était estimé à mi-année à 8 milliards d'euros (48 % venant de l'hôpital, 52 % pour la ville). La part de marché des médicaments biosimilaires prescrits en ville est encore toute relative en France (estimée à 73 millions d'euros depuis le début d'année 2017 jusque juillet 2017 sur les 4 milliards d'euros engendrés par les médicaments biologiques).³⁸

Il existe donc encore un potentiel énorme de développement du médicament biosimilaire au sein du marché des produits biologiques en France.

1.2.3.2 Génériques VS biosimilaires : les différences

Il existe plusieurs niveaux de différences entre un médicament générique et un médicament biosimilaire.

- 1.2.3.2.1 : Différences de structures et de développement pharmaceutique

Comme discuté auparavant les médicaments biologiques sont des structures moléculaires très complexes, de par leur poids moléculaire mais également par leur hétérogénéité lors de la fabrication.

Un médicament générique est issu de la synthèse chimique, et est principalement composé par une molécule active de petit poids moléculaire.

La production à échelle industrielle, s'avère un exercice moins périlleux que la synthèse des produits biologiques. Il s'agit de prouver aux autorités de santé que les médicaments possèdent la même composition chimique et pharmaceutique que le médicament de référence et qu'ils possèdent des biodisponibilités équivalentes afin de garantir une équivalence thérapeutique.

Pour les médicaments biologiques, il s'agit en plus de la caractérisation complexe de la molécule, du fait notamment de sa structure spatiale et de son poids moléculaire élevé, de caractériser également son procédé de fabrication.

En effet, toute modification, même mineure, du procédé de fabrication d'un médicament biologique, aura des conséquences certaines sur la structure de la molécule biologique. Ainsi, pour une molécule biologique, toute modification structurelle aura potentiellement un impact sur l'activité biologique et peut donc avoir des conséquences néfastes sur l'efficacité et la sécurité du produit notamment en cas de modifications non contrôlées.

Afin d'illustrer ce propos, nous pouvons prendre en exemple les cas graves d'érythroblastopénies survenues en Europe et aux USA il y a une vingtaine d'années chez les patients traités par EPO. En effet, une modification de la formulation de la spécialité biologique a été à l'origine de la formation immunogène à base d'anticorps anti-EPO ayant pour conséquence désastreuse de provoquer une série d'érythroblastopénies chez les patients traités par cette EPO.³⁹

A chaque process de fabrication correspond donc une entité biologique à part entière, avec son propre taux d'impuretés liées à la molécule elle-même mais également à tous les éléments utilisés dans le processus de fabrication.

Il est donc convenu qu'un biosimilaire ne peut pas être une copie identique d'un produit biologique de référence. Il est nécessaire pour un laboratoire biosimilaire de mettre en place son propre processus de fabrication car souvent, ceux des médicaments biologiques de référence sont protégés par des brevets.

Il a été donc nécessaire pour le législateur européen mais également français d'adapter la législation afin de tenir compte des différences entre médicaments génériques et biosimilaires.

Il n'est en effet pas possible de traiter un biosimilaire comme une copie « parfaite » (comme un générique) d'un médicament biologique de référence d'où la nécessité d'un cadre réglementaire spécifique pour cette catégorie de produit.

- 1.2.3.2.2 Cadre réglementaire des médicaments biosimilaires

Il est important de rappeler que le médicament biosimilaire comme tout médicament biologique doit être approuvé selon la procédure dite centralisée. L'EMA est donc la seule agence habilitée à émettre un avis scientifique et réglementaire sur une spécialité biosimilaire (via son comité d'évaluation, le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)). La procédure d'évaluation dure 210 jours avec possibilité d'un clock stop afin de permettre aux laboratoires de répondre aux principales questions à objection soulevées durant les 120 premiers jours de l'évaluation.

Après rédaction d'un rapport d'évaluation écrit par un rapporteur et un co-rapporteur, tous deux désignés parmi les Etats Membres de l'UE, le CHMP émet un avis en accord avec ce rapport d'évaluation.

La décision de délivrer l'AMM est cependant dévolue à la Commission Européenne sous 67 jours.

A noter que la procédure d'AMM d'un médicament biosimilaire est beaucoup plus complexe et plus contraignante que celle d'un médicament générique.

Ne remplissant pas tous les critères pour être considérés comme médicaments génériques, ils n'ont donc pas la possibilité de soumettre un dossier allégé au sens du médicament générique.

Les seules données de qualité ainsi qu'une étude de bioéquivalence ne sont pas suffisantes.

Le laboratoire souhaitant commercialiser un médicament biosimilaire doit verser dans son dossier, en plus de l'étude de bioéquivalence, des données toxicologiques, ainsi que des données cliniques comparatives avec la spécialité de référence. Il s'agit donc de programmes de développement beaucoup plus conséquents en termes de temps mais également de financement par rapport à ceux des médicaments génériques.

Il est stipulé dans la directive européenne que les données supplémentaires précliniques et cliniques soient déterminées au cas par cas.

Il est également nécessaire pour le laboratoire biosimilaire de faire un exercice de comparabilité de la qualité pharmaceutique avec le médicament biologique de référence. Cet élément n'est pas requis pour le médicament générique où seule la qualité pharmaceutique intrinsèque est évaluée par les autorités de santé.

Le législateur européen a créé le cadre législatif pour les médicaments biosimilaires dès 2004 mais l'EMA a fourni de manière progressive, avec une mise à jour régulière des lignes directrices :

- générales pour introduire le concept de la « biosimilarité » et le développement des médicaments biosimilaires (qualité, non clinique, clinique) ;
- annexes spécifiques à chaque catégorie de médicaments biosimilaires.

Il est important de noter que tous les médicaments dits biologiques sont en principe « biosimilarisables ». Cependant, il est mentionné dans les lignes directrices de l'EMA, qu'une caractérisation complète de la molécule d'intérêt ainsi que la connaissance et la maîtrise totale de toutes les étapes de son processus de fabrication pour le développement d'un médicament biosimilaire. Cela exclut, de façon quasi-certaine, les médicaments biologiques obtenus par extraction du fait de la complexité des processus de fabrication issus d'être vivant complexe (protéine du plasma, vaccin par exemple).

Il est également mentionné dans cette ligne directrice, que tout changement de procédés de fabrication entraînant des modifications de la structure de la molécule biologique d'intérêt peut altérer le profil d'efficacité et/ou de sécurité du produit. Ainsi, la démonstration de la similarité entre un produit biosimilaire et son médicament de référence est principalement une démonstration de leur similarité sur le plan de la qualité. Cependant, comme discuté ci-dessus, la démonstration de la similarité de la qualité est une condition primordiale et nécessaire mais non suffisante pour pouvoir prétendre à l'obtention d'une AMM biosimilaire.

Il est absolument nécessaire également de pratiquer des essais cliniques afin de s'assurer d'une comparabilité de l'efficacité et de la sécurité du médicament biosimilaire avec son médicament de référence. Il est également recommandé que le médicament biosimilaire se présente sous la même forme pharmaceutique, au même

dosage et ait la même voie d'administration que le médicament de référence. Toute modification de ces critères devra être robustement justifiée auprès des autorités de santé en fournissant notamment des données de sécurité et d'efficacité comparatives supplémentaires.

Les lignes directrices de l'EMA⁴⁰ sont en faveur qu'un exercice de comparabilité exhaustif de la qualité pharmaceutique entre médicament biosimilaire et médicament biologique de référence permettant au laboratoire biosimilaire de s'affranchir d'un programme clinique complet à soumettre à l'EMA pour l'évaluation de son dossier d'AMM.

Comme tout médicament biologique, un biosimilaire est en effet avant tout caractérisé par son procédé de fabrication. Il est primordial de maîtriser toutes les étapes du procédé de fabrication en imposant de nombreux contrôles tout au long de la chaîne de fabrication de la spécialité biosimilaire. Il est important de s'assurer d'une variabilité moindre et contrôlée de la structure de la substance active.

Il est essentiel pour un laboratoire biosimilaire de contrôler et de s'assurer de la robustesse ainsi que de la reproductibilité du procédé de fabrication.

La ligne directrice de 2014⁴¹ n'impose pas non plus d'avoir une copie parfaite entre la substance active du médicament de référence et celle du laboratoire biosimilaire notamment du fait des modifications post-traductionnelles souvent très incertaines et difficiles à prévoir.

Ainsi, comme le laboratoire souhaitant exploiter un biosimilaire doit fournir des données de qualité pharmaceutique intrinsèques mais également des données de comparabilité, il est assuré de fournir une quantité de données supérieure à celle fournie par le laboratoire du médicament de référence pour enregistrer son propre produit auprès de l'EMA.

Cela est un élément primordial du développement du médicament biosimilaire, car plus il y aura de données prouvant une comparabilité d'un point de vue de la qualité, moins de données cliniques et précliniques seront requises (premier poste de dépense des laboratoires).

Les données de qualité sont primordiales dans le développement d'un médicament biosimilaires mais non suffisantes : ainsi il est nécessaire de mettre en place un programme de développement non clinique et clinique pour s'assurer d'une comparabilité de la sécurité et de l'efficacité par rapport à la spécialité biologique de référence.

Le médicament de référence peut être enregistré auprès de l'EMA avec plusieurs indications, il ne sera cependant pas nécessaire de développer des programmes cliniques pour toutes les indications approuvées par le médicament de référence à condition que le mécanisme d'action connu pour ces indications soit identique. Le laboratoire biosimilaire peut prétendre à l'obtention de toutes les indications sur la base

de la preuve de la similarité thérapeutique sur une seule indication définie au préalable : il s'agit du concept de **l'extrapolation des indications**.

Des études précliniques sont requises dans l'enregistrement d'un biosimilaire (étude de liaison à un récepteur in vitro avec complément d'études in vivo sur animal) afin d'établir la similarité dans le mode d'action des substances actives.

Chez l'animal, ces études permettent notamment de démontrer :

- l'activité biologique du produit ;
- la toxicité non clinique (dose unique ou dose répétée) ;
- la tolérance locale le cas échéant (les spécialités biologiques sont souvent administrées par voie injectable).

Il est nécessaire pour le laboratoire souhaitant exploiter un biosimilaire de façonner son programme clinique étape par étape.

Il est tout d'abord nécessaire de programmer une étude de pharmacocinétique dite de phase I (ou de bioéquivalence pour les spécialités délivrées en voie sous cutanée par exemple) menée chez des volontaires sains. Il est prévu de mettre en place des études de sécurité et d'efficacité comparatives de phase III dans la suite du développement.

Il est extrêmement important d'évaluer l'immunogénicité du traitement par biosimilaire dans le cadre des études de sécurité du produit. En effet, comme chez les patients traités par le médicament biologique de référence. Il existe, pour le patient sous traitement par biosimilaire un risque de développer des anticorps anti-médicament biosimilaire. Le développement de ces anticorps peut avoir un effet néfaste notamment en annihilant l'activité biologique de la substance active. Le potentiel immunogène d'une molécule est largement dépendant de plusieurs facteurs comme (liste non exhaustive) :

- la structure de la molécule ;
- la composition en excipients ;
- le profil d'impuretés ;
- la spécificité du processus de fabrication ;
- la voie d'administration (notamment sous cutanée et intra musculaire, la voie IV étant moins sujette à cet effet).

Le laboratoire devra en effet développer ses propres techniques afin de s'assurer de la mesure et du contrôle de l'immunogénicité.

Les lignes directrices sont claires : il est nécessaire pour un médicament biosimilaire de démontrer une immunogénicité comparable et un profil efficacité/sécurité à minima similaire au médicament de référence.⁴²

Après la rédaction de lignes directrices générales, l'EMA a rédigé des lignes directrices spécifiques à toutes les catégories de médicaments « biosimilarisés » :

- les hormones de croissance ;
- les insulines et analogues ;
- les facteurs de croissance GCSF ;
- les EPO ;
- les interférons alfa ;
- les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) ;
- les anticorps monoclonaux (avec annexes spécifiques sur l'évaluation du potentiel immunogène) ;
- les interférons bêta ;
- les hormones folliculo-stimulantes.

▪ 1.2.3.2.3 Principales différences sur le développement et l'accès au marché

Le coût de développement d'un médicament générique se chiffre entre environ 1 et 5 millions d'euros et s'étend sur 2 à 3 ans.

Le coût réduit du développement d'un médicament générique s'explique par les obligations réglementaires à remplir pour le laboratoire : il est nécessaire de fournir uniquement des données de qualité et de bioéquivalence. De nouvelles données cliniques et précliniques ne sont pas requises, constituant le poste de dépense le plus important pour un développement de médicament de référence. En effet, du fait d'une bioéquivalence démontrée avec une spécialité de référence, le laboratoire générique peut s'affranchir de fournir de nouvelles données cliniques.

Pour un médicament biosimilaire, le coût du développement s'élève entre 75 et 250 millions d'euros et se prolonge sur 7 à 8 ans, du fait de l'exercice de comparabilité sur les trois pans du dossier d'AMM. Il nécessite le recrutement d'une population conséquente pour son programme clinique (environ 500 patients).

Ainsi, un développement d'un médicament biosimilaire s'assimile davantage à un programme complet de développement de médicament de référence en termes de moyens humains, financiers et techniques à mettre en place.⁴³

La promotion d'un médicament biosimilaire se rapproche de celle d'un médicament de référence (développée par la suite dans ce propos).

Les conditions d'accès au marché sont également très différentes entre un médicament générique et un médicament biosimilaire.

En France, pour le médicament générique, il est donné aux pharmaciens d'officine la possibilité de substituer un médicament de référence par son générique dans la mesure où celui-ci est inscrit au Répertoire des spécialités génériques, et qu'il n'engendre aucune augmentation du coût de prise en charge pour l'Assurance Maladie.

Pour un médicament biosimilaire, la substitution, n'est pour le moment pas possible, même si la législation française est en cours d'évolution sur le sujet. En effet, la substitution des médicaments biologiques par le pharmacien d'officine n'est pas applicable pour le moment même si prévue par la loi (Article L5125-23-3 du CSP) mais nécessite encore la publication d'un décret d'application.

Cependant, il est désormais autorisé de « switcher » d'un médicament biologique à un biosimilaire (ou inversement), c'est-à-dire de changer de traitement à l'initiative du prescripteur (ce qui constitue une pratique médicale). Ce changement doit être mis en place sans aucun bénéfice clinique ou en termes de sécurité par rapport à la spécialité initialement prescrite : c'est ce que l'on appelle l'interchangeabilité.

Pour un patient donné, les risques en termes de sécurité et d'efficacité de traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.

Trois conditions sont requises afin de permettre une éventuelle interchangeable :

- informer le patient de la possible interchangeable d'un médicament biologique par son biosimilaire ;
- surveiller cliniquement le patient sous traitement biologique ;
- assurer la traçabilité des médicaments utilisés chez ce patient.

Il est laissé à chaque Etat Membre la liberté d'adopter sa propre politique en matière de substitution ou d'interchangeabilité.

Après avoir défini les différences entre les médicaments génériques et les médicaments biosimilaires, la suite s'intéresse à répertorier les copies de médicaments biologiques enregistrés en dehors des voies réglementaires européennes.

1.2.3.3 « Copies » de médicaments biologiques hors Union Européenne

A travers le monde, il existe un grand nombre de « copies » de médicaments biologiques non enregistrés par voie réglementaire européenne pour prétendre au statut de biosimilaire comme :

- les médicaments enregistrés dans des pays tiers à l'UE dont les exigences scientifiques et réglementaires sont éloignées de celles de l'UE ;
- les médicaments enregistrés dans des pays tiers de l'UE mais aux exigences scientifiques et réglementaires proches voire quasi identiques à l'UE comme le Japon, l'Australie, le Canada ou les USA ;
- au sein de l'UE également, les produits enregistrés avant l'entrée en vigueur de la législation européenne sur les copies de médicament biologique (cas de la somatropine par exemple).

Etant donné ces statuts, il n'y a pas de terminologies spécifiques pour les spécialités susmentionnées.

On peut souvent lire « biocomparable » dans la littérature qui concerne une spécialité biologique qui peut être comparable dans sa large définition en termes d'efficacité notamment, n'apportant pas une innovation thérapeutique majeure par rapport à une thérapie biologique de référence existante. Cependant, aucun exercice de comparabilité réglementairement encadré n'a été fait dans son programme de développement.

On peut également lire le terme « biobetter », sans aucun statut juridique non plus, de spécialité pharmaceutique biologique présentant une efficacité supérieure à la thérapie biologique de référence, ou améliorant une prise en charge en assurant par exemple une meilleure sécurité d'utilisation.

Ainsi, seuls les termes biosimilaires et génériques ont une définition encadrée juridiquement et désignent des voies réglementaires d'enregistrement qui en font leur spécificité.

Il est également important de souligner ici que l'UE a été pionnière concernant l'encadrement réglementaire et juridique de ces copies de médicaments biologiques. De nombreux pays aux exigences proches de celles de l'UE se sont largement inspirés de la réglementation européenne concernant les biosimilaires pour élaborer leur propre réglementation.

Toutes ces réglementations extra-européennes ont donc été élaborées postérieurement à la réglementation européenne.

On peut également mentionner que les Etats-Unis ont pris un retard considérable dans cette voie : l'approbation du premier biosimilaire aux Etats-Unis date de 2015.⁴⁴

2. Quel modèle économique pour les médicaments biosimilaires ?

Dans l'UE, les politiques mises en place en faveur des médicaments génériques ont toujours eu pour but de maîtriser des dépenses de santé, voire de réguler les déficits des organismes payeurs. Les Etats Membres, afin de préserver leur système de santé, ont fait appel aux médicaments génériques depuis les années 90. Ils ont également permis d'élargir à un plus grand nombre de patient l'offre de soin mais toujours en assurant une qualité optimale des produits.

Comme pour le médicament générique, les politiques en faveur du médicament biosimilaire ont pour but de pérenniser les systèmes de santé, souvent fragiles dans l'UE, par les mécanismes de baisse de prix de thérapies souvent extrêmement coûteuses pour la société. Il s'agit également d'offrir à un panel encore plus large de patients des thérapies de pointe, de qualité, aussi efficaces et aussi sûres que le traitement de référence.

Pour les médicaments génériques, un climat de défiance (en lien notamment avec l'origine de fabrication des médicaments génériques, du « manque de preuve » de l'efficacité similaire lié à la performance de l'étude de bioéquivalence comme seule étude clinique etc...) s'est installé notamment auprès des professionnels de santé ainsi qu'auprès des patients, même si le médicament générique n'a jamais été éclaboussé par un scandale sanitaire.

Comme longuement évoqué dans la première partie, l'exercice de comparabilité exhaustif entre un médicament biologique et son biosimilaire s'avère être primordial quant à l'obtention du statut de biosimilaire.

Cependant, le médicament biosimilaire se présente comme « similaire » à un médicament de référence tandis que le médicament générique lui se présente comme « identique » au médicament de référence ce qui lui confère un statut substituable.

En substance, le système des médicaments génériques est-il reproductible au médicament biosimilaire ?

2.1 LE MARCHÉ DES MEDICAMENTS GENERIQUES

2.1.1 Marché des génériques en France et dans l'espace communautaire

En 2016, le marché mondial du médicament était évalué à 882 milliards d'euros de CA avec une croissance de 3 % par rapport à 2015. Le marché américain reste le plus important avec 47 % du CA, suivi par les grands marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne) avec 15,4 %, puis le Japon avec 8,4 % et enfin le Brésil et la Chine représentant à eux deux 10,1 %.

La France représente le deuxième marché au sein de l'espace européen avec une part de marché en net recul (-2,2 %) : une première depuis les dix dernières années.⁴⁵

Le marché mondial des médicaments génériques est lui estimé à 270 milliards d'euros en 2016, soit environ un tiers du marché global du médicament en valeur. L'essentiel du marché étant encore regroupé dans les pays suivants : Etats-Unis, Canada, Allemagne, France, Royaume Uni, Espagne, Italie et Japon (environ 85 %).

Dans ces marchés dits mûres, le rôle du médicament générique a essentiellement pour but de réguler les dépenses de santé.

Dans les pays émergents et en développement, le rôle du médicament générique est tout autre : il permettra notamment l'accès à des médicaments de qualité à une part plus large de la population afin d'aller vers une équité en termes de prise en charge thérapeutique.

Selon Medicines For Europe (anciennement EGA, le syndicat des laboratoires des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires en Europe), le médicament générique représente environ 62 % des médicaments prescrits en Europe et a permis de doubler le nombre de patients accédant à une prise en charge thérapeutique de qualité en 10 ans.⁴⁶

Il est intéressant de souligner que le médicament générique, en dépit de ses volumes élevés, ne constitue qu'un tiers des dépenses mondiales en valeur sur le marché mondial, mais également au niveau européen.

Le médicament générique est par ailleurs un marché en croissance soutenue et supérieure à celle du marché des médicaments de référence.

Il existe cependant des disparités de prise en charge par les médicaments génériques au sein de l'UE. En effet, selon un rapport de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) publié en 2017, même si tous les pays membres de cette organisation voient dans le développement du marché des génériques une bonne occasion de renforcer l'efficacité des dépenses pharmaceutiques, beaucoup encore n'en tirent pas pleinement profit.

En effet, les génériques représentent environ trois quarts du volume du marché pharmaceutique pour des pays comme les Etats-Unis, le Royaume Uni ou l'Allemagne mais encore moins d'un quart pour des marchés comme la Suisse, la Grèce et l'Italie.

La crise financière de 2008 a également eu son influence dans l'intensification de l'utilisation des médicaments génériques dans le monde.

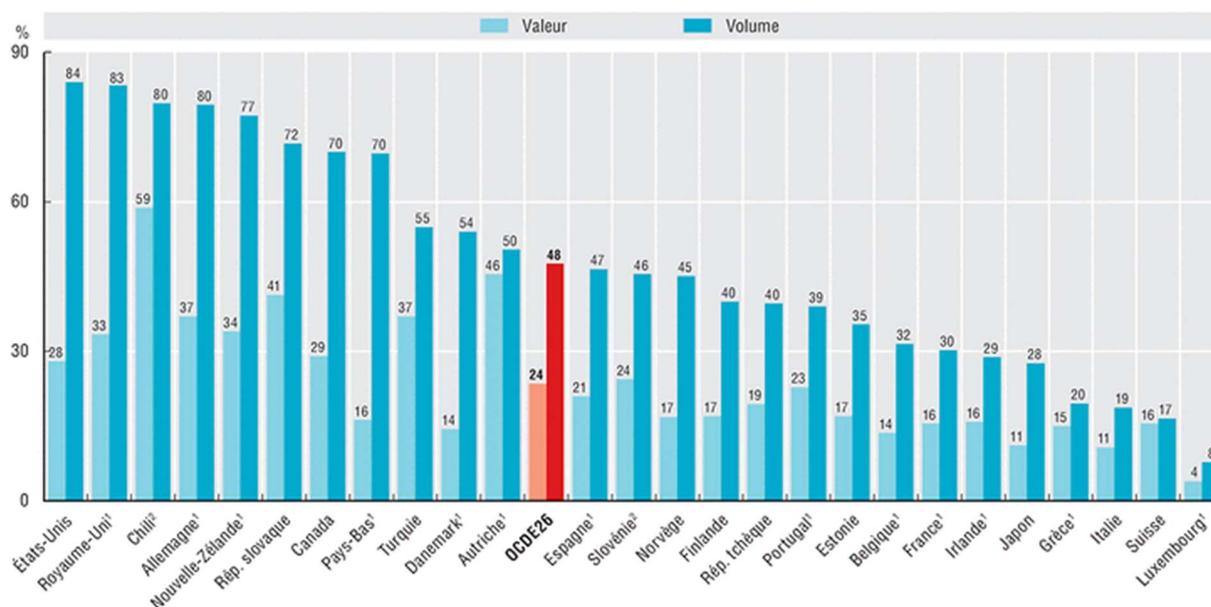
A travers le monde, des incitations financières ont été mises en place à l'intention des professionnels de santé (pharmacien et médecin) ainsi qu'au patient (par exemple tiers payant contre générique en France à compter de 2012) afin de promouvoir l'utilisation des médicaments génériques. La France (détaillée à la suite de ce propos) a pris des

mesures incitatives au profit des médecins en faveur de la prescription des médicaments génériques (via le répertoire des génériques) par un système de rémunération liée à l'efficacité de la prescription (CAPI puis ROSP). Au Japon, le versement de primes a également contribué à une hausse de la prescription de spécialités génériques.

Les pharmacies ont, dans la plupart des pays d'Europe, un système de rémunération lié à une marge obtenue sur le prix des produits, ce qui dissuade souvent de délivrer des génériques (moins onéreux que le médicament de référence). La France s'est attaquée à ce système en permettant aux pharmaciens d'obtenir la même marge en valeur pour un générique ou son médicament de référence. En Suisse, le pharmacien reçoit un intéressement financier à chaque générique délivré par substitution.

Les patients, quant à eux, ont tout intérêt à accepter la délivrance d'un médicament moins onéreux, quand leur part restant à leur charge est plus faible pour les génériques que pour les médicaments de référence. C'est le cas dans les pays pratiquant les tarifs de référence (montant de remboursement fixe par les organismes payeurs – pour la plupart du temps au prix du générique). En Grèce, les patients qui choisissent le princeps doivent s'acquitter de la différence de prix (comme en France lorsque qu'un produit est au Tarif Forfaitaire de Responsabilité).

Figure 11 : Pénétration des génériques en valeur et en volume dans les pays de l'OCDE⁴⁷



La période allant de 2011 à 2017 a vu la perte d'une grande majorité des brevets de blockbusters⁴⁸ (médicament pour lequel les ventes mondiales dépassent le milliard de dollars de CA) de l'industrie pharmaceutique. Cette période a vu un accroissement de la part des médicaments de référence désormais « génériquables ». Il est désormais rare qu'une classe thérapeutique issue de la chimie de synthèse soit vierge de spécialités génériquées.

Le marché des médicaments génériques est également caractérisé par la multiplicité des acteurs. Il existe un nombre extrêmement élevé d'acteurs dans le monde notamment dans les pays comme l'Inde, la Chine, le Brésil, la Corée du Sud qui ont vu en ces pays avec des taux de croissance très élevés, des marchés vivaces pour l'industrie du médicament générique.

En Novembre 2017, le classement des laboratoires est le suivant (en termes de vente): TEVA à la première place (largement conforté en 2015 suite au rachat de la branche générique du groupe Allergan/Actavis/Watson, à l'époque troisième génériqueur du marché), suivi par la division générique du groupe Novartis (le laboratoire Sandoz) et par le groupe américain Mylan.

Selon une étude IMS (cabinet de conseil et d'étude de marché dans le secteur pharmaceutique) à la demande de Medicines for Europe (syndicat de l'industrie pharmaceutique européenne ; basée à Bruxelles), les systèmes européens ont bénéficié de la concurrence entre médicaments génériques et médicaments de référence à hauteur de cent milliards d'euros sur une année. Il est ainsi indispensable que les Etats Européens fassent perdurer toutes les conditions favorables et nécessaires à optimiser la concurrence entre médicaments génériques et médicaments de référence sur leur territoire. En effet, l'entrée de spécialités

génériques sur le marché européen aurait permis la réduction du prix de médicaments d'environ -60 % sur l'année 2014.⁴⁹

Même s'il subsiste de grandes différences dans les pénétrations du marché générique au sein même du territoire européen (liée à de nombreux facteurs comme le manque d'harmonie brevetaire entre les pays, les préférences de prescriptions médicales), il est démontré que l'utilisation des génériques est largement guidée par la mise en place de politique volontariste.

Par exemple, la règle de prescription en DCI est extrêmement bien suivie par les médecins britanniques (supérieurs à 80 %) tandis qu'en France, même assortie d'incitations financières, seul 42,9 % des médecins prescrivent en DCI et dans le répertoire.⁵⁰

Dans la plupart des pays de l'UE, les pharmaciens ont la possibilité, au moyen de leviers légaux, de substituer le princeps par son générique. Certains pays en font même une obligation. Cependant, le caractère obligatoire n'a jamais constitué une garantie de pénétration efficace du générique dans le marché comme le contredisent les informations suivantes : le marché français, où il existe de fortes pressions auprès des pharmaciens (notamment par l'introduction de taux cible de substitution), le taux de pénétration des médicaments génériques n'est pas à la hauteur des espérances des pouvoirs publics. Au contraire du marché britannique, où la substitution n'est pas obligatoire, et qui obtient des résultats probants en matière de pénétration générique,

Les politiques volontaristes de promotion du générique supportées par les professionnels de santé et les patients au sein de l'UE sont essentiels. Afin de compléter cet apport, la quasi-totalité des états européens ont recours aux baisses de prix successives des spécialités génériques et de leurs références afin de rétablir l'équilibre des dépenses de santé. Elles sont souvent vues comme des variables d'ajustement de ces dépenses. Cela englobe également les vagues de déremboursement obtenues après la réévaluation des rapports bénéfices/risques de spécialités dites matures au regard d'innovations plus sûrs et/ou plus efficaces.

Il n'existe pas de politique commune en termes de prix et de remboursement au sein de l'Union Européenne ce qui donne lieu à de nombreuses disparités. Dans certains pays comme la France ou l'Italie, le prix du médicament générique est directement corrélé au prix de la spécialité de référence (une décôte respective par rapport au prix princeps de -60 % et -20 %). En Allemagne ou au Royaume Uni, les organismes payeurs ont laissé une liberté tarifaire afin de réguler le prix vers le bas par la mise en concurrence des médicaments génériques entre eux et avec le médicament de référence.

Pour réduire encore le prix des spécialités génériques sur le marché de ville, certains pays comme les Pays-Bas et l'Allemagne ont mis en place des systèmes d'appel d'offres sur des durées d'environ 2 ans, au niveau national (NL et DE) et au niveau régional (DE).

Ce système d'appel d'offres, avec la concurrence exacerbée qu'il met en place, tend à faire diminuer le prix des médicaments génériques de manière drastique.

En effet, il permet sur un lot donné, de n'avoir qu'un seul produit référencé sur le marché.

Ce système est en vigueur dans la quasi-totalité des pays européens (sauf pour la République d'Irlande) pour le marché hospitalier. Pour certains pays comme l'Italie et les Pays Bas, le système d'appel d'offres à l'hôpital ne concerne que le médicament générique. En France ou en Allemagne, ce système concerne toutes les spécialités pharmaceutiques.

Enfin, pour le Royaume Uni et pour l'Allemagne, la demande de remboursement et de prix pour un médicament (générique ou non) n'est pas conditionnée à l'obtention de son AMM. Cela représente également un gain de temps en termes d'accès au marché.

2.1.2 Particularités du marché français et politique incitative en France

Le marché français des médicaments est valorisé à 28 milliards d'euros en 2016 (source LEEM) avec un total de 19 milliards pour le marché de ville et 9 milliards pour l'hôpital. Il se situe en seconde position du marché derrière l'Allemagne, ce qui fait sens au vu des différences démographiques entre ces deux pays (en Allemagne la même année, le marché du médicament s'élevait à environ 43 milliards d'euros). Selon certaines analyses, la France devrait perdre sa place de numéro 2 en faveur du Royaume Uni et de l'Italie dû notamment à une croissance moindre à l'horizon 2020.⁵¹

Le marché des génériques (c'est-à-dire prescrits dans le répertoire) la même année (princeps + générique) constitue une enveloppe de 5 milliards d'euros pour laquelle 70,5 % est dévolue aux médicaments génériques et 29,5 % du CA revient au médicament de référence.

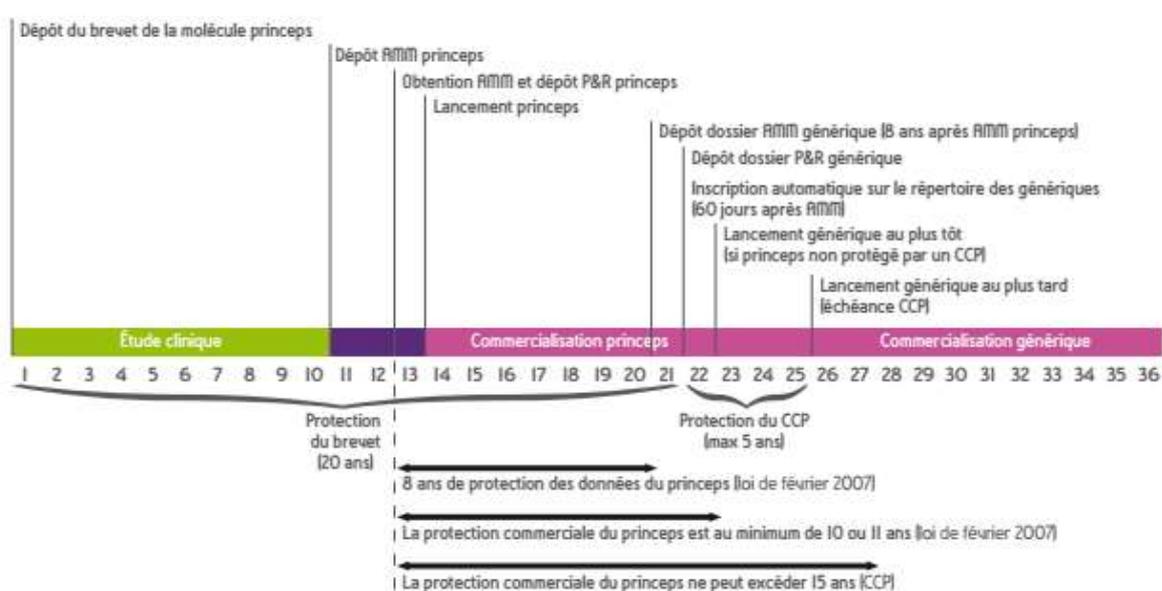
Cependant, dans le marché global du médicament remboursable, la prescription au sein du répertoire ne représente qu'une faible part des prescriptions, ce qui a pour conséquence de n'avoir que 19 % du CA global des médicaments dévolus aux médicaments génériques. Ainsi, comme le prix du médicament générique est inférieur à celui du princeps, cela se traduit par : une boîte sur trois délivrées en pharmacie est une spécialité générique en France actuellement (en volume 36 % des boîtes sont génériques VS 64 % non générique).⁵²

Même s'il existe un potentiel conséquent de pénétration des médicaments génériques en France, cela reste le second plus gros marché européen pour cette catégorie en valeur et en volume.

Le système de fixation des prix en France pour les médicaments remboursables est contractualisé entre le laboratoire pharmaceutique exploitant la spécialité et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) par le moyen d'une convention (amendée à chaque nouvelle présentation à exploiter).

Afin de s'assurer du non élargissement du déficit chronique de la Sécurité Sociale, l'état français a recours à la régulation du prix des médicaments comme outil de maîtrise des dépenses de santé. Ces baisses des prix ont été en partie expliquées par le cycle de vie long des médicaments. Les laboratoires ont en effet la possibilité d'exploiter seuls une spécialité durant 10 à 12 ans en général avant l'arrivée du premier médicament générique. L'organisme payeur considère que les coûts de recherche et développement ont largement été amortis dès l'entrée sur le marché des médicaments génériques. C'est le cycle de vie administratif des médicaments.

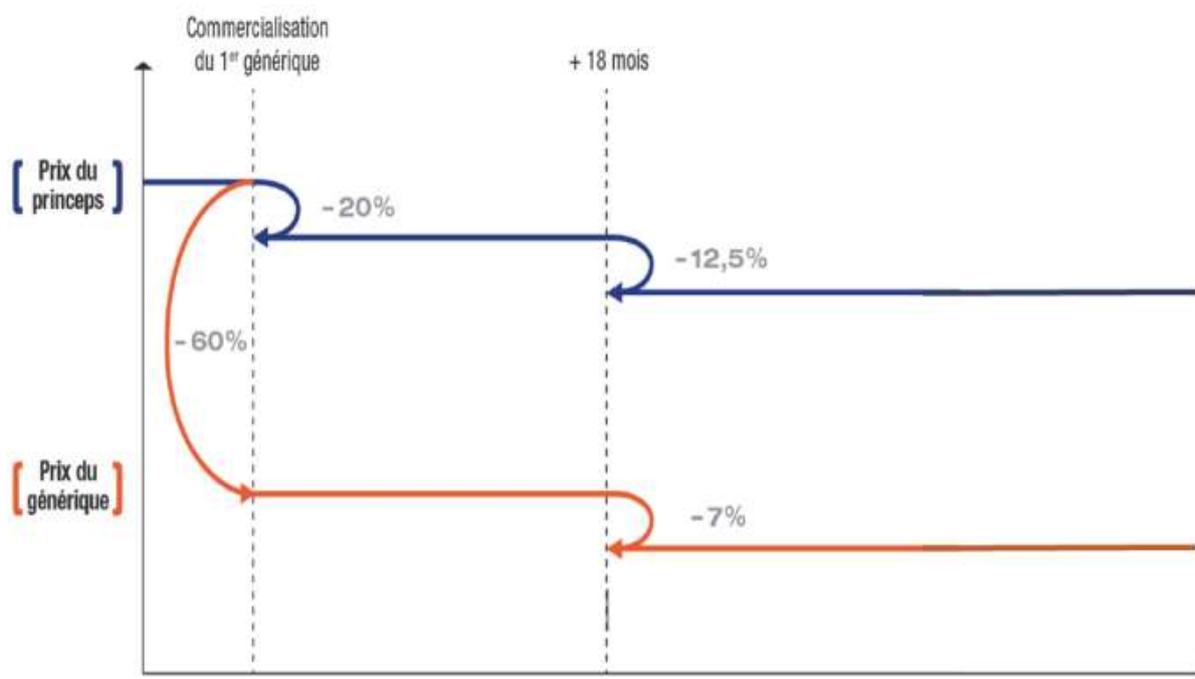
Figure 12 : Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques
 – source ANSM rapport médicaments génériques⁵³



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : prix et remboursement / Source : Mutualité française, observatoire du médicament, 2008

En principe, une décote de -60 % est appliquée par rapport au Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) du médicament princeps depuis 2012 (auparavant la baisse était davantage limitée à -30 % en 2002, la décote ayant été progressivement doublée en 10 ans). Exceptionnellement, le CEPS peut accepter une décote inférieure à 60 % (en cas de coûts de production élevés, de faible prix des princeps, d'absence de générique alors que le brevet est tombé depuis longtemps, de marché peu important). Une baisse de prix « automatique » de 7 % est appliquée au bout de 18 mois, ainsi que, le cas échéant d'autres baisses de prix ultérieures en cas de substitution jugée insuffisante par rapport au princeps, sans toutefois que le CEPS juge encore justifié d'établir un tarif forfaitaire de responsabilité. Enfin, si la situation de substitution insuffisante persiste, le CEPS peut mettre la molécule sous TFR (tarif forfaitaire de responsabilité) : le remboursement est alors effectué sur la base d'un forfait égal au prix des génériques.

Figure 13 : Mécanisme des baisses de prix après commercialisation du premier générique⁵⁴



Au vu du déficit croissant des années 90-2000, au-delà des baisses des prix, l'état français a décidé de promouvoir les médicaments génériques notamment en vue de respecter chaque année l'Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM).

Il représente l'objectif des dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville et d'hospitalisation dispensés dans les établissements privés ou publics. Il est fixé chaque année par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS). Il ne constitue pas un budget mais plutôt un indicateur à respecter de maîtrise des dépenses de santé. Mise en œuvre en 1997 (suite à sa création par ordonnances en 1996), il a toujours été dépassé jusqu'en 2010. Depuis cette date, il est sous-exécuté.

Depuis sa mise en place, les gouvernements successifs ont toujours promu une maîtrise des dépenses de santé notamment en faisant un effort de rationalisation. Les génériques sont un pan majeur de cette politique de maîtrise des dépenses de santé.

Cette dernière, en faveur des médicaments génériques, est pilotée en France par l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) qui privilégie une politique construite autour des axes suivants :

- un axe conventionnel entre l'Etat et les organisations professionnelles (de santé), notamment auprès des médecins et des pharmaciens, avec la mise en place de politique incitative ;
- en contrepartie, un quota pour les médicaments génériques est fixé sur objectifs de prescription ou dispensation.

En 1997, l'état français a fait appel aux médecins, de manière optionnelle afin d'engager les médecins volontaires à prescrire les médicaments les moins onéreux pour la collectivité notamment les médicaments génériques. Malgré des objectifs de prescription largement atteignables, cette politique s'avéra être un échec.

En 1999, devant l'échec de la promotion des médicaments génériques, du fait du manque de mesure incitative réelle en faveur des prescripteurs, l'Etat français décide d'accorder aux pharmaciens le droit de substitution accompagné d'une politique incitative afin d'obtenir une performance croissante de pénétration des génériques.

En pratique, il s'agit d'obtenir une marge officinale identique en valeur absolue pour la délivrance d'un médicament de référence ou de son médicament générique auprès de l'Assurance Maladie.

Il est également possible pour le pharmacien de recevoir une remise légale allant jusqu'à 40 % pour le médicament générique (depuis 2015 auparavant 17,5 %), tandis que pour le médicament de référence, la remise légale maximale s'élève à 2,5 %.

Pour les médecins, l'accord conventionnel de 2002 a prévu une revalorisation de la consultation en contrepartie de la rédaction en DCI pour 25 % des lignes d'ordonnances ainsi que 12,5 % des prescriptions faites correspondant à des médicaments génériques.

Dès 2004, l'AFSSAPS crée le répertoire des médicaments génériques, outil développé pour guider les médecins dans la prescription de spécialités substituables.

S'en suivent de nombreux avenants conventionnels afin de toujours élever la part de marché des médicaments génériques. En effet, dès 2007, l'UNCAM et les syndicats de pharmaciens fixent par convention des objectifs de substitution pour certaines catégories de médicaments, toujours plus ambitieux.

En 2009, des Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) sont signés entre 16000 médecins et l'Assurance Maladie (environ un médecin éligible sur trois) consistant à la rémunération sur objectifs de santé publique et de pratiques médicales, à l'instar des rémunérations à la performance instaurées en Grande Bretagne. Elle s'ajoute à la rémunération à l'acte médical. Il est notamment prévu dans ces CAPI d'intégrer des objectifs de prescription au sein du répertoire pour certaines classes comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les statines, les antidépresseurs, les antihypertenseurs ou encore les antibiotiques.⁵⁵

En juillet 2011, un nouveau système conclu entre médecins et l'UNCAM a été instauré afin d'intégrer un nouvel élément de rémunération visant à favoriser la qualité de la pratique médicale en valorisant l'atteinte d'objectifs déterminés au préalable : la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP).

La ROSP s'articule autour d'indicateurs liés à la qualité de la pratique médicale. Elle est définie selon les axes suivants :

- le volet structure (investissement d'outils et mode d'organisation facilitant la pratique et la gestion du cabinet médical – logiciel d'aide à la prescription) ;
- le suivi des pathologies chroniques (asthmes, traitement anticoagulant oraux) ;
- la prévention (suivi d'indicateurs sur pathologies cardiovasculaires, dépistage du cancer colorectal, suivi de la consommation de tabac) ;
- ROSP enfant (suivi de pathologies chroniques et de la prévention) ;
- l'efficience de la prescription.

C'est dans ce dernier axe que se situent les objectifs de prescription dans le répertoire des médicaments génériques visant spécialement cinq classes thérapeutiques :

- les statines ;
- les antihypertenseurs ;
- les traitements de l'incontinence urinaire ;
- les traitements de l'asthme ;
- les autres médicaments.

En 2016, la ROSP a rapporté à chaque médecin conventionné en moyenne 6983 euros contre 6756 euros en 2015 soit une hausse de 3,4 %. Le coût de la ROSP pour l'Assurance Maladie en 2016 revient à 466 millions d'euros.

Depuis 2016, la ROSP intègre un critère sur la prescription des insulines biosimilaires intégré au sein du volet efficience de la prescription.

Les CAPI avaient été signés par 12 000 médecins. La ROSP quant à elle, est plus largement suivie avec 75 000 signataires dont 50 000 médecins généralistes. Seuls 2 % des médecins généralistes ont refusé de contracter avec l'Assurance Maladie sur la ROSP.

La ROSP est dynamique et en constante évolution. Les indicateurs sont réévalués chaque année sur leur pertinence.

Selon le bilan de l'assurance maladie dans la période 2011-2015 sur la ROSP notamment concernant le recours aux médicaments génériques, pour la plupart des classes thérapeutiques ciblées, l'objectif de prescription dans le répertoire a été atteint (exception faite des antibiotiques).⁵⁶⁵⁷

La loi Bertrand (ou loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé de 2011) a prévu des dispositions visant à promouvoir l'utilisation des médicaments génériques :

- la loi stipule que les prescriptions devront toutes mentionnées les DCI des spécialités dès le 01/01/2015 (sans sanction si non rempli) ;
- la nécessité de s'équiper de logiciel d'aide à la prescription. Pour être certifiés, ces logiciels doivent permettre d'éditer l'ordonnance en DCI (en attente de décret d'application) ;

- la mention « non substituable » doit être désormais manuscrite et en toutes lettres (pas la possibilité de pré-impression).

Depuis 2012, la mesure de « tiers-payant contre génériques » a également été institutionnalisée offrant la possibilité aux pharmaciens d'officine de refuser l'avance des frais de santé auprès des organismes payeurs au patient si celui-ci refuse la substitution de son médicament, sans raison médicale.

L'Etat a également mis en place des actions sur les prix des médicaments de référence dans la mesure où la pénétration des génériques ne s'avère pas suffisante. Il s'agit du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR). Il correspond au tarif de référence pour le remboursement de certains médicaments princeps. Ainsi, le remboursement d'une spécialité de référence lors de refus de la substitution ne pourra pas dépasser ce tarif de référence, fixé sur le prix du médicament générique. La part restante est ainsi à la charge du patient, sans possibilité de prise en charge (ni même par les assurances complémentaires). Ce dispositif concerne environ 850 spécialités sur 1850 remboursables.

Une spécialité ciblée par le TFR n'est plus éligible à une remise incitative pour les pharmaciens d'officine, et de ce fait, la profession peut considérer cette mesure comme contre-productive. Il s'agit surtout à l'Assurance Maladie de permettre des économies rapides avec une répartition sur tous les acteurs du système (industriels, pharmaciens et distributeurs).⁵⁸

La politique française en faveur des médicaments génériques repose donc essentiellement sur l'action des pharmaciens d'officine. Les médecins ainsi que les patients sont légèrement « exclus » de ce dispositif.

En France aujourd'hui :

- en sortie de pharmacie : 1 boîte sur 3 est un médicament générique ;
- les économies générées par les médicaments génériques sont d'environ 5 milliards d'euros entre 2010 et 2014 selon les chiffres du ministère de la santé ;
- les économies générées par an s'élèvent environ à 1,5 milliards d'euros.

Il existe encore de nombreux leviers afin de développer davantage le marché du générique en France. Celle-ci se place même loin du trio de tête des pays « locomotives » que sont l'Allemagne, le Royaume Uni, et les Pays Bas.

Des politiques incitatives n'excluant aucun acteur (pas uniquement pharmacien, mais également médecin, patient et assurance complémentaire) ont permis d'obtenir de bien meilleurs résultats pour la substitution.

Des incitations de prescription au sein du répertoire se sont révélées relativement inefficaces. En effet, depuis la mise en place des CAPI, puis même avec les ROSP, le taux de prescription au sein du répertoire n'a que peu évolué. Il s'agit de mettre en place des outils à même de développer cette prescription au sein du répertoire.

Il existe également une grande part des prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) en dehors du répertoire (produit innovant et coûteux) pouvant avoir une influence immédiate sur les prescriptions de ville.

La France présente également un contexte défavorable, notamment du fait de récents scandales sanitaires (mais n'impliquant pas des génériques) qui ont pu également avoir un impact négatif sur la confiance des patients envers l'industrie pharmaceutique et par conséquent sur le médicament générique.

2.2 LE MARCHÉ DES BIOSIMILAIRES

2.2.1 Données mondiales et européennes

Le marché des médicaments biologiques à travers le monde s'élevait à environ 210 milliards de dollars en 2016 et devrait atteindre environ 400 milliards de dollars en 2025 (taux de croissance prévisionnel de 3,9 %).⁵⁹

Celui-ci représente environ 25 % du marché mondial et cela ne va qu'en s'accroissant au fur et à mesure des années. En effet, la plupart des innovations actuelles proviennent des biotechnologies en apportant des solutions nouvelles à des impasses thérapeutiques. A l'image du marché pharmaceutique global, les Etats-Unis représentent le premier marché en valeur avec 50 % des parts de marché, suivi par les cinq grands marchés européens (Allemagne, France, Royaume Uni, Italie, Espagne) avec un cinquième des parts de marché, suivis par le Japon occupant un dixième du marché. Les autres marchés émergents et les autres pays constituent le reste de l'enveloppe avec 20 % (dont 7 % pour les marchés émergents).

Les Etats-Unis, leaders incontestés et incontestables dans ce domaine, font office de principal potentiel pour le marché biosimilaire. Celui-ci n'étant pas encore un marché mature, les principaux moteurs de croissance sont les pays développés ; au contraire du médicament générique pour lequel les pays émergents constituent le principal moteur de croissance.

Les médicaments biologiques, puissants moteurs d'innovation thérapeutique, ont acquis la solide réputation de médicaments onéreux par leur forte valeur ajoutée. Afin de mettre une pression sur les prix de ces spécialités, les différents pays ont déterminé des cadres réglementaires afin d'intégrer les copies de ces médicaments biologiques dits biosimilaires dans le paysage pharmaceutique dans le but de les mettre en concurrence.

En 2004, l'Union Européenne est devenue pionnière dans ce domaine en encadrant juridiquement et réglementairement le développement, l'enregistrement et la commercialisation de ces spécialités. C'est en 2006, que le premier biosimilaire a été commercialisé sur le territoire communautaire.⁶⁰

En parallèle, les Etats-Unis ont pris du retard dans ce domaine. En effet, c'est seulement 9 ans après l'UE que le premier biosimilaire a été commercialisé sur le sol américain.

Actuellement quasiment centré sur le marché européen, le marché mondial des biosimilaires devrait largement évoluer dans les années à venir avec notamment l'accélération des lancements biosimilaires aux Etats-Unis grâce à l'évolution de la législation ainsi qu'à l'entrée de nouveaux acteurs sur ce marché (laboratoires princeps notamment).

Depuis 2015, le secteur du médicament biologique connaît d'importantes chutes de brevets générant environ 73 milliards de dollars. Ces produits représentaient environ 40 % du marché mondial des médicaments biologiques. Ces importantes chutes brevetaires devraient s'étendre jusqu'en 2019.⁶¹

Les premiers brevets européens à tomber dans le domaine public sont ceux des interférons Rebif[®] et Avonex[®] (interféron bêta-1A). Cependant, aucun biosimilaire n'est actuellement disponible.

Il faudra attendre 2015 et le lancement des biosimilaires de Remicade[®] (infliximab) avec les deux spécialités Remsima[®] et Inflectra[®]. Remicade[®] est de ce fait, le premier anticorps monoclonal à perdre son brevet et subir la concurrence des biosimilaires. Il a été suivi par l'approbation auprès de l'EMA de l'AMM du biosimilaire d'Enbrel[®] (étanercept) : Benepali[®] et celui d'Abasaglar[®], biosimilaire de Lantus[®] (insuline glargine) avec des lancements en 2016. Des biosimilaires pour la spécialité Mabthera[®] (rituximab) ont également été approuvés par l'EMA : Truxima[®] et Rixathon[®]. Ils devront faire l'objet de lancement sur l'année 2017.

De nombreuses autres spécialités se préparent à l'échéance de leur brevet constituant notamment une enveloppe de dépense importante pour les systèmes de santé à savoir Humira[®] (adalimumab) (sur 2018), Avastin[®] (bevacizumab) (2019), Herceptin[®] (trastuzumab) (brevet expiré en Europe).

Il est important de noter que de nombreuses AMM biosimilaires sont déjà approuvées pour ces spécialités ou en cours d'évaluation par l'EMA.

A l'heure actuelle, le marché, qui a tendance à s'ouvrir, est encore relativement restreint :

- les Erythropoïétines (EPO) à courte durée d'action, biosimilaires d'Eprex[®] (époétine alfa), utilisées en soin de support dans le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, après traitement de chimiothérapie ou encore en chirurgie orthopédique ;
- les facteurs de croissance des lignées blanches (G-CSF ou Granulocyte Colony Stimulating Factor) de courte durée d'action, biosimilaires de Neupogen[®] (filgrastim), utilisés dans le traitement de la neutropénie chez les patients atteints de cancer recevant des traitements cytotoxiques, ou chez des patients

atteints de neutropénie secondaire à une pathologie comme le VIH ou idiopathique ;

- les hormones de croissance, biosimilaires de Genotonorm® (somatropine) utilisées dans le traitement des troubles de la croissance chez l'enfant ainsi que chez les adultes atteints de déficit somatotrope sévère acquis dans l'enfance ou à l'âge adulte ;
- les anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) alpha et notamment les biosimilaires de Remicade® (infliximab) utilisés en rhumatologie (polyarthrite, spondylarthrite ankylosante), en dermatologie (psoriasis) et en gastro-entérologie pour le traitement des MICI (Maladies Inflammatoires du Colon et de l'Intestin comme la rectocolite hémorragique) ;
- les protéines de fusion notamment les biosimilaires d'Enbrel® (Etanercept) utilisés en rhumatologie (polyarthrite, spondylarthrite ankylosante), et en dermatologie (psoriasis) ;
- les insulines d'action lente avec le biosimilaire de Lantus® (insuline glargine) utilisées dans différentes formes de diabète ;
- les anticorps monoclonaux anti CD20 avec les biosimilaires de Mabthera® (Rituximab) utilisés en oncologie et en rhumatologie ;
- les anticorps monoclonaux anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor) avec les biosimilaires d'Avastin® (Bevacizumab) utilisés en oncologie ;
- les anticorps monoclonaux anti-HER2 (une protéine oncogène marqueur pour certains cancers comme celui du sein ou gastrique) avec les biosimilaires d'Herceptin® (Trastuzumab) utilisés en oncologie ;⁶²

Il existe de nombreux biosimilaires enregistrés à ce jour, parfois non commercialisés pour des raisons brevetaires ou parfois pour des raisons commerciales.

La liste des médicaments biosimilaires actuellement enregistrés dans l'espace communautaire est la suivante⁶³ :

Dénomination	Substance active	Titulaire de l'Autorisation	Date de l'Autorisation
Abasaglar (previously Abasria)	insulin glargine	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014
Abseamed	epoetin alfa	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Amgevita	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Bemfola	follitropin alfa	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited 5th Floor Profile West 950 Great West Road Brentford TW8 9ES United Kingdom	14/01/2016
Binocrit	epoetin alfa	Sandoz GmbH	28/08/2007
Blitzima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Hexal AG	28/08/2007

Erelzi	etanercept	Sandoz GmbH	23/06/2017
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Flixabi	infiximab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	26/05/2016
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited (SBUK)	24/08/2017
Inflectra	infiximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB	15/09/2016
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	sanofi-aventis groupe	19/07/2017
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Movymia	teriparatide	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Nivestim	filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Omnitrope	somatropin	Sandoz GmbH	12/04/2006
Ovaleap	follitropin alfa	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Remsima	infiximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Ritemvia	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituzena (previously Tuxella)	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rixathon	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Riximyo	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Solymbic	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Thorinane	enoxaparin sodium	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009

Il existe plusieurs profils de laboratoires titulaires de médicaments biosimilaires. Il est également important de noter que tous les laboratoires ne développent pas les biosimilaires mais s'appuient sur des contrats de licence afin d'exploiter ces spécialités. Le développement et la fabrication des biosimilaires sont dédiés à des laboratoires disposant de compétences techniques, d'une expérience significative et d'un savoir-faire spécifique nécessaire pour la production de biotechnologie (notamment la capacité d'investissement nécessaire pour ce type de fabrication et de développement). Les principaux laboratoires sont :

- Sandoz, division générique et biosimilaire du groupe suisse Novartis ;
- Celltrion, un laboratoire sud-coréen spécialisé dans le développement de biosimilaires et mettant sur le marché au moyen de contrat de licence avec des acteurs du marché européen ;
- Samsung, acteur hétéroclite, leader dans le domaine des télécommunications et de l'électronique, possède désormais sa filiale de développement de biosimilaires et mettant sur le marché au moyen de contrat de licence avec des acteurs du marché européen (Samsung Bioepis) ;
- Teva, un laboratoire israélien ;
- Hospira, division générique et biosimilaire du groupe Pfizer ;

- Amgen, un nouvel entrant (en partenariat avec Allergan), première « biotech » mondiale, avec un pipeline présentant de nombreux biosimilaires, notamment en oncologie.

Il existe également de nombreux acteurs issus soit du milieu générique (Biogaran en France par exemple), ou du milieu des biotechnologies (Biogen) qui exploitent des spécialités biosimilaires, et de ce fait, sont des acteurs importants du marché français sans pour autant en développer, en s'appuyant sur des accords de licence avec les partenaires listés ci-dessus (notamment Samsung et Celltrion).

Le marché mondial des biosimilaires s'évalue à environ 35 milliards d'euros à l'horizon 2022.⁶⁴

2.2.2 Les produits biologiques dans les pays émergents

Il existe à travers le monde d'autres « copies » de médicaments biologiques, notamment dans les pays dits émergents.

Les Etats-Unis, le Canada, l'Australie, le Japon et la Corée du Sud ont mis en place un cadre juridico-réglementaire strict de développement et d'enregistrement des copies de médicaments biologiques. Ils peuvent donc se rapprocher de la définition du biosimilaire telle que conçue dans l'UE. Il est notamment intéressant de mentionner la Corée du Sud qui a rapidement (en 2010) mis en place un cadre pour les copies de ces médicaments. Cela a permis aux laboratoires sud-coréens d'appréhender au mieux la législation européenne en matière d'enregistrement de biosimilaire au sens strict du terme.

Ainsi, nous pouvons constater à l'heure actuelle, que deux laboratoires sud-coréens sont désormais considérés comme des leaders : Samsung et Celltrion.

En dehors de ces pays, la réglementation n'est généralement pas aussi clairement établie, notamment dans les pays émergents comme l'Inde ou la Chine.

Ainsi, contrairement aux médicaments chimiques où les fabricants de principes actifs et de produits finis se plient pour la plupart à la réglementation européenne, pour les médicaments issus des biotechnologies, il existe encore de grands écarts entre la réglementation européenne et les pratiques de fabricants, ce qui a pour effet de limiter le nombre d'acteurs présents sur ce marché européen. Ils sont donc dédiés pour la plupart uniquement à la production et à la commercialisation au sein de leur pays d'origine.

Le marché mondial des médicaments biologiques s'évalue à environ 200 milliards de dollars. Aujourd'hui, il y a plus d'une centaine de médicaments issus des biotechnologies disponibles sur le marché français. Leur chiffre d'affaires s'élève à environ 7 milliards d'euros soit environ 20 % dont environ 4 milliards pour le marché de ville et 3 milliards d'euros pour le marché hospitalier. Cela représente 25 % du marché pharmaceutique total français et environ 40 % du marché hospitalier avec une

croissance annuelle de 3 à 4 % dans un marché pharmaceutique global qui se trouve en stagnation (croissance proche de 0 %).⁶⁵

Il est donc opportun de mentionner que l'essentiel des dépenses de santé est désormais dévolu à l'innovation.

Les parts de marché des produits bénéficiant d'un statut de biosimilaires varient fortement d'une molécule à l'autre.

Dans le chapitre suivant nous allons décrire le marché pour les classes thérapeutiques suivantes:

- les EPO et les G-CSF ;
- les anti-TNF alpha.

2.3 ANALYSE DE MARCHÉ DE CLASSES THÉRAPEUTIQUES « BIOSIMILARISÉES »

La croissance des médicaments biosimilaires a fortement progressé depuis sept ans. Cependant, le taux de pénétration reste largement dépendant de la spécialité de référence, de ses indications, des médecins prescripteurs ainsi que des alternatives thérapeutiques qu'ils ont à leur disposition.

2.3.1 Le marché des EPO et des G-CSF

Les EPO constituent des soins de supports pour pallier à une anémie liée à une insuffisance rénale, ou à un traitement de chimiothérapie, ou en prévention après une opération de chirurgie orthopédique.

Les facteurs de croissance (G-CSF) sont utilisés en cas de neutropénie et également en traitement concomitant d'un anticancéreux, ou en cas de pathologie adjacente comme le VIH ou de neutropénie idiopathique.

Il s'agit de deux classes thérapeutiques pour lesquelles des biosimilaires sont approuvés depuis quelques années et font partie désormais de l'arsenal thérapeutique à disposition des praticiens pour traiter ces pathologies.

Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires reste naturellement dépendant des produits, des indications et des différentes alternatives mises à disposition des patients et des prescripteurs. Ainsi, et à titre d'exemple, la part des médicaments biosimilaires du médicament de référence Eprex[®] (époétine alfa, Janssen Cilag) s'élevait en 2015 à 41 % d'un marché formé par le médicament de référence et l'ensemble des produits biosimilaires à l'époétine alfa. En prenant en compte l'ensemble des médicaments de référence incluant certaines formes modifiées d'érythropoïétines recombinantes (époétine beta ou darbépoétine alfa), cette part de marché est ramenée à 10 %. Une telle différence est également observée pour les médicaments biosimilaires à la spécialité Neupogen[®] (G-CSF, filgrastim, Amgen) : En

2015, la part de marché des filgrastim biosimilaires s'élevait à 78 %. En prenant en compte l'ensemble des médicaments de référence incluant certaines formes modifiées de filgrastim ou autres G-CSF recombinants (Neulasta (pegfilgrastim) ou Granocyte (lénograstim)), cette part de marché est ramenée à 28 %.⁶⁶

2.3.2 Le marché des anti-TNF α ⁶⁷

En février 2015, deux biosimilaires de Remicade[®] (infiximab) sont commercialisés en France sur la base d'une AMM obtenue par voie centralisée en 2013.

Il s'agit du premier anticorps monoclonal biosimilarisé, une structure protéique très complexe, et d'un poids moléculaire bien plus important que les biosimilaires actuellement sur le marché français.

Remicade[®] a été lancé en 2000 sur le marché français, réservé à l'usage hospitalier, dans le traitement des pathologies chroniques auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis). Il est aussi, avant l'arrivée des premiers biosimilaires, le poste le plus important de dépenses médicamenteuses des hôpitaux en France avec un chiffre d'affaires s'élevant à 281 millions d'euros en 2014.

Le statut des médicaments à l'hôpital est un sujet très complexe et il convient de distinguer trois principes généraux :

- Les médicaments référencés à l'hôpital sont agréés aux collectivités
- Les prix sont libres
- L'achat se fait en accord avec le Code des marchés publics

L'agrément aux collectivités est donné après avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) par le ministère de la Santé et le ministère en charge de la Sécurité Sociale. Il peut être assorti de restriction en fonction de l'AMM de la spécialité notamment en terme de prescription et de délivrance (spécialité de réserve hospitalière, spécialité de prescription initiale hospitalière).

Le principe de prix libre peut être limité par le CEPS dans certains cas, par exemple pour les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession⁶⁸, et surtout pour ceux de la liste en sus (spécialités remboursés en « sus » des groupes homogènes de séjour ou GHS)⁶⁹ pour lesquels le CEPS détermine un tarif de responsabilité. Il est autorisé aux établissements hospitaliers de bénéficier en partie de la différence s'ils négocient un prix de marché inférieur au tarif de responsabilité.

Afin de favoriser l'effort de négociation et d'achat, les centres hospitaliers bénéficient d'un remboursement supplémentaire (appelé l'Ecart Moyen Indemnisable ou EMI) au tarif de responsabilité quand le prix négocié est inférieur à ce tarif (moitié de la différence, l'autre moitié étant versée à la caisse d'Assurance Maladie).

La liste en sus concerne des médicaments particulièrement onéreux qui ne peuvent pas entrer dans l'enveloppe de soin dans le cadre d'un groupe homogène de séjour

(GHS). L'Assurance Maladie fait bénéficier aux établissements de soin d'un budget particulier en sus du budget de soin.

Les achats hospitaliers sont soumis aux codes des marchés publics. Les marchés inférieurs à 25 000€ sont dispensés de mise en concurrence. Au-delà mais en deçà de 209 000€, les établissements peuvent bénéficier d'une procédure de marché adaptée (MAPA). Au-delà de 209 000€, l'établissement doit recourir à une « procédure formalisée », appel d'offres ou procédure négociée.

L'arrivée des deux biosimilaires de Rémicade® a introduit un mécanisme de concurrence, entre le médicament de référence et les biosimilaires ainsi qu'entre biosimilaires.

Deux sources d'économies ont été identifiées :

- l'effet remise résultant des rabais consentis par les entreprises par rapport au tarif de responsabilité fixé par le CEPS pour cette molécule.
- l'effet tarif qui résulte d'une baisse de prix (-10 %) du médicament de référence 3 mois avant l'arrivée des premiers biosimilaires.

Le bénéfice total de la concurrence des biosimilaires du Rémicade® peut donc s'apprécier de plusieurs façons.

Il convient soit de s'appuyer sur le tarif de responsabilité en vigueur, car il s'agit du tarif de négociation de prix et c'est par rapport à ce tarif que sont exprimés les taux de remises consentis aux établissements de santé.

Nous pouvons également convenir de déterminer l'économie générée à partir de la différence entre le prix négocié par l'établissement hospitalier pour le produit de référence (remisé) et le prix négocié par l'établissement pour le produit biosimilaire (remisé). L'économie est alors celle d'avoir alloué le marché au biosimilaire plutôt qu'à la référence.

Ces différentes options peuvent être illustrées par l'appel d'offres de Juillet 2015 de l'Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé (AGEPS de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) qui portait sur un lot de 30 000 UCD d'infliximab sans mention de produits ni de marque destiné à des patients naïfs, appel d'offres remporté par un biosimilaire.

La remise offerte de 45 % par rapport au tarif de responsabilité a été remporté sur un total de 7,17 millions d'euros. Par rapport au tarif de responsabilité en vigueur à la date du marché, l'économie faite est de 5,86 M€. De plus, par rapport au tarif avant l'arrivée des biosimilaires, l'économie réalisée serait de l'ordre de 7,31 M€ soit environ 50,5 %. Si on rapporte à la concurrence de Rémicade® au moment du marché, elle est ramenée à 1,2 M€ soit environ 8,1 %.

On peut donc concevoir l'économie soit d'un point de vue historique soit d'un point de vue concurrentiel.

Il semble cependant plus opportun ici de concevoir l'économie d'un point de vue historique.

Sur une étude menée sur 59 marchés, 41 ont été passés par appels d'offres et 12 au moyen d'une procédure dite de marché négocié directement avec le médicament de référence. La procédure de marché négocié s'explique essentiellement par la volonté de certains établissements de suivre les recommandations de l'ANSM de 2013 de limiter la prescription de biosimilaires aux patients dits « naïfs » et de continuer à fournir le médicament avec lequel le traitement a débuté.

En tout, seront mis en concurrence sur une durée de 12 mois, 86 lots sur le territoire français. Ces lots sont définis de la manière suivante :

- les lots désignant explicitement un biosimilaire sans précision de population cible ;
- les lots désignant explicitement Rémicade sans précision de population cible ;
- les lots portant explicitement sur des populations naïves ;
- les lots portant explicitement sur des populations en cours de traitement ;
- les lots infliximab sans précision ni de population cible ni de spécialités

68 lots sur 86 seront proposés selon la procédure d'appels d'offres, soit au tarif officiel.

Au total, Rémicade® a remporté 29 lots sur 68 par appel d'offres soit 43 % des lots mais représentant 68 % des quantités appelées (lots Rémicade® plus important en taille).

Rémicade remporte comme attendu les lots le désignant explicitement ainsi que la totalité des lots patients traités. Les biosimilaires ont remporté les lots les désignant, ainsi que la quasi-totalité des lots patients naïfs. Ils remportent la grande majorité des lots sans désignation de produits ou de population cible (11/16).

Les remises accordées par le laboratoire de la spécialité de référence est dépendante de la mise en concurrence et est donc fonction des lots. Elles sont fortes, environ 33 %, pour les marchés mixtes biosimilaires et patients naïfs même si ces remises ne sont généralement pas suffisantes pour remporter le marché. En effet, les remises consenties les plus fortes ne permettent souvent pas de remporter le marché pour la spécialité de référence. C'est sur les marchés où elle consent le moins de remise (où elle est seule) que la spécialité de référence remportera les marchés.

Les marchés passés par appel d'offres contribuent environ à 86 % des économies réalisées.

Celles-ci sont la conséquence de l'entrée sur le marché des spécialités biosimilaires que ce soit pour les économies générées par les appels d'offres remportés par les biosimilaires ou ceux remportés par le médicament de référence.

Il convient également d'imaginer comme auparavant deux « hypothèses » d'économies en fonction du prix de référence, base de calcul pour connaître les économies engendrées.

Le tableau ci-dessous se concentre sur les économies engendrées uniquement par le processus d'appel d'offres, et n'est donc pas exhaustif (largement prépondérant cependant) mais montre bien à quel point l'entrée des médicaments biosimilaires permettent d'engendrer des économies.

Economies pour deux hypothèses de "prix de référence" (appels d'offres)						
Tarif de référence	434,40€/UCD			482,67 €/UCD		
Produit "gagnant"	Remicade (n=29)	Biosimilaire (n=39)	Total (n=68)	Remicade (n=29)	Biosimilaire (n=39)	Total (n=68)
Montant de référence	133 415 969	63 869 832	197 295 801	148 240 989	70 966 970	219 207 959
Montant effectif	120 588 592	42 754 082	163 342 674	120 588 592	42 754 082	163 342 674
Economie réalisée	12 827 377	21 115 750	33 943 127	27 652 397	28 212 888	55 865 285

Il est donc clairement identifié que l'arrivée de la concurrence des biosimilaires a eu un effet significatif sur le prix d'un produit longtemps considéré comme l'un des principaux postes de dépenses médicament des établissements de santé.

Si on se réfère au tarif de responsabilité historique (avant baisse de prix du CEPS), l'économie réalisée sur une année pleine est de l'ordre de 65 M€.

Si on se réfère au tarif de responsabilité après baisse, l'économie réalisée est de l'ordre de 40 M€. Cette économie n'a cependant pas de sens car occultant au final l'arrivée des biosimilaires comme facteur déclenchant la baisse de prix du médicament de référence. Le calcul de cette économie ne peut donc être estimé qu'à partir de l'effet des biosimilaires, incluant donc la baisse de prix initiale.

Le montant des économies réalisées est considérable. Comme le précise l'ONDAM 2017 qui inscrit une économie pour l'ensemble des biosimilaires de 30 millions d'euros, ainsi que l'ONDAM 2018 qui inscrit une économie de 40 millions d'euros.⁷⁰⁷¹

La recommandation de l'ANSM a désormais évolué depuis 2016, et qu'ainsi « si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée »⁷² selon des conditions définies.

Il serait intéressant dans un futur proche d'analyser le marché du rituximab avec l'entrée de deux spécialités biosimilaires attendues pour fin d'année 2017 mais cette fois avec une évolution de la position de l'ANSM permettant l'utilisation des biosimilaires pour des patients déjà traités par la spécialité de référence.

3 : Politique du biosimilaire en France et dans l'UE

Après avoir analysé les enjeux économiques et scientifiques du développement des médicaments biosimilaires, la troisième partie de ce travail portera sur les différentes politiques d'accès au marché pour les biosimilaires dans l'Union Européenne.

En effet, la pénétration des médicaments biosimilaires a pour principal objectif de garantir l'accès à un plus grand nombre de patients à des thérapies à forte valeur ajoutée, de qualité, et dont l'efficacité et la sécurité sont équivalentes à celles de leur thérapie de référence. Il s'agit donc pour les pouvoirs publics en France, ou dans l'Union Européenne, de créer les conditions favorables à leur pénétration afin d'en obtenir des économies en faveur de l'Assurance Maladie, étant donné le contexte actuel de déficit récurrent.

Dans un premier temps, il sera détaillé les principaux challenges à la pénétration des médicaments biosimilaires sur leur marché. Ensuite, nous présenterons les résultats des politiques incitatives en faveur du médicament biosimilaire mises en place dans l'Union Européenne. Enfin, nous clôturerons sur les perspectives d'évolution de la politique du médicament biosimilaire en France.

3.1 CHALLENGES A LA PENETRATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Il existe de nombreux challenges pour accéder au marché des biosimilaires regroupés en trois thématiques:

- développement et production ;
- réglementation ;
- promotion.

3.1.1 Développement pharmaceutique et processus de fabrication

Le développement d'un médicament biosimilaire dure en moyenne sept à huit ans contre environ dix à douze ans pour un médicament biologique de référence (dont environ trois ans réservés aux essais cliniques).⁷³

3.1.1.1 Comparabilité de la qualité avec le médicament de référence

Comme décrit dans la première partie, le médicament biosimilaire rencontre plusieurs difficultés en termes de développement notamment concernant l'exercice de comparabilité à réaliser avec le médicament de référence, et particulièrement sur le plan de la qualité pharmaceutique.

Issus d'organismes vivants, les molécules biologiques sont difficilement reproductibles. D'une production est souvent issue une « population » de molécules proches sur le plan structural mais comportant des différences que le fabricant sera en mesure de caractériser sur le plan analytique.

Une fois la population clairement caractérisée pour un médicament biosimilaire, il est convenu pour un fabricant de démontrer le haut degré de similarité de la structure avec la population princeps. C'est ce degré de similarité qui va également déterminer la quantité et la nature des données cliniques que le laboratoire devra verser à l'EMA dans le cadre de l'enregistrement de sa spécialité. La comparabilité de la qualité pharmaceutique est un exercice prépondérant dans l'enregistrement d'un biosimilaire, dans la mesure où, si elle est bien menée, elle permettra au laboratoire de fournir un plan de développement clinique réduit (le plus coûteux pour un développement).

Les processus de fabrication des médicaments biologiques de référence n'étant pas des données publiques, même lors de la perte du brevet, elles constituent un écueil important dans le développement des médicaments biologiques. Il est donc nécessaire pour le laboratoire de biosimilaires de caractériser la molécule mais également d'en identifier son processus de fabrication. En pratique, comme la démonstration de la comparabilité de la qualité pharmaceutique est souvent imparfaite, il est nécessaire de recourir à la comparabilité clinique et préclinique ce qui constitue un poste d'investissement important pour les laboratoires biosimilaires.⁷⁴

3.1.1.2 Similarité clinique avec le médicament de référence

Les produits biologiques de par leurs caractéristiques, peuvent avoir une activité biologique différente en fonction des patients, notamment du fait de leur mécanisme d'action complexe. Cette activité biologique peut également être modifiée chez un même patient. C'est ce qu'on nomme respectivement la variabilité inter et intra-individuelle. Les laboratoires biosimilaires sont donc dans l'obligation de développer des programmes cliniques sur une cohorte élargie de patients afin de s'assurer d'une efficacité et d'une sécurité similaires sur les indications du princeps.

Cependant, si dans la littérature, il est clairement démontré que le mécanisme d'action est identique sur plusieurs indications, le laboratoire biosimilaire peut être autorisé à ne produire des essais cliniques que dans une seule indication prépondérante (dite indication sensible) et obtenir son AMM dans toutes les indications proposant ce même mécanisme d'action : il s'agit de l'extrapolation des indications (les extrapolations d'indication sont examinées au cas par cas et ne font pas l'objet de lignes directrices spécifiques).⁷⁵

3.1.1.3. Immunogénicité

Toutes les molécules ont un potentiel immunogène, qu'elles soient naturelles ou synthétiques. C'est-à-dire qu'elles ont le pouvoir de provoquer une réaction immunitaire chez un patient. Les molécules biologiques ne font pas l'exception.

L'immunogénicité peut induire des réactions variées : de la simple réaction allergique sans conséquence clinique à la neutralisation des protéines d'intérêt thérapeutique ayant une conséquence clinique désastreuse sur la prise en charge du patient, voire des chocs anaphylactiques pouvant être d'issue fatale.

L'injection d'un médicament biologique mimant l'activité d'une protéine naturelle peut avoir une double conséquence néfaste comme celle de provoquer une réaction immunogène envers la molécule d'intérêt thérapeutique mais également avec la molécule endogène dont le médicament est sensé copier l'activité.

Il est donc nécessaire sur le plan de développement clinique, de mesurer l'activité intrinsèque immunogénique d'une molécule d'intérêt thérapeutique, notamment identifier le type d'anticorps, à savoir neutralisants ou non, pouvant être « fabriqués » par les patients traités par un médicament biosimilaire. Il est également important de mettre toutes les mesures en place pendant ce développement clinique, pour caractériser toutes les réactions immunoallergiques (attendues ou non) ayant touché les patients.

Les lignes directrices sur le monitoring de l'immunogénicité ont été rédigées puis actualisées en 2017 par l'EMA avec effet en Décembre 2017 pour cette dernière mise à jour.⁷⁶

Aucune technique spécifique n'est mentionnée dans cette ligne directrice pour évaluer l'immunogénicité d'une molécule biosimilaire, notamment du fait de la multiplicité des molécules d'intérêt thérapeutique, ainsi que de la trop grande quantité de facteurs potentiellement susceptibles d'introduire une réaction immunogène.

Cependant, il est bien précisé la façon dont l'industriel doit mener son programme de développement clinique afin d'anticiper et de cadrer au mieux les réactions immunogènes chez les patients.

Il est également décrit les modalités de suivi de l'immunogénicité durant la vie du produit en post AMM dans le Plan de Gestion des Risques (PGR).

Il existe de nombreux facteurs pouvant influencer l'immunogénicité d'une molécule biologique. Plus une molécule biologique s'avère complexe et d'un poids moléculaire élevé, plus il y a de risque qu'elle induise une réaction immunogène. Les modifications post-traductionnelles dues à la maturation de la protéine sont également sources de réactions immunogènes (pegylation, glycosylation etc...). De plus, les éléments exogènes à la protéine et au procédé de fabrication (impuretés, solvants utilisés) sont également des sources de réactions immunogènes.

Un exemple marquant, qui illustre le pouvoir immunogène, est celui des érythroblastopénies induites lors d'administration d'EPO dans les années 90. Le changement de formulation (passage d'albumine humaine, utilisé comme agent stabilisant dans la formulation, à du polysorbate) a provoqué l'apparition d'anticorps neutralisants anti-EPO chez les patients recevant l'EPO « nouvelle formule ».

La réaction immunogène est apparue chez des patients traités par le médicament biologique de référence. Ainsi, une réaction immunogène, n'étant pas intrinsèque au biosimilaire, le programme de développement clinique doit, au final, comporter une

mise en exergue de la comparabilité de l'immunogénicité entre le médicament biologique de référence et le biosimilaire.

Il est également convenu dans le suivi post-AMM (dans le cadre du PGR) d'identifier et caractériser les anticorps impliqués dans les réactions immunogènes générées par les biosimilaires.

L'EMA a décliné une ligne directrice spécifique à l'évaluation de l'immunogénicité lors du développement clinique d'un candidat médicament anticorps monoclonal.

Cette ligne directrice a pour but de guider l'industriel sur la manière dont doit être mené le contrôle de l'immunogénicité dans cette classe thérapeutique particulière. Elle doit être lue en parallèle de la ligne directrice générale traitant de l'immunogénicité.⁷⁷

3.1.1.4 Investissements liés à la bioproduction

Le développement de molécules biologiques consiste en un savoir-faire technique important et nécessite des investissements tout aussi importants. Les médicaments biosimilaires ne dérogent pas à ces impératifs. Le développement d'un biosimilaire sur le plan pharmaceutique est un exercice plus périlleux que le développement d'un médicament biologique de référence, notamment du fait de l'exercice de comparabilité demandé par les autorités de santé européennes.*

Les coûts de production sont variables selon la complexité de la molécule à synthétiser (relativement simple pour de l'insuline, beaucoup plus complexe pour des anticorps monoclonaux).

Les coûts de production sont difficiles à évaluer car extrêmement variables mais peuvent aller de 75 millions de dollars pour le développement d'une petite molécule biologique à 250 millions de dollars pour le développement d'anticorps monoclonaux, notamment du fait de la construction d'unités de bioproduction ayant la capacité à fabriquer des lots de tailles industrielles.⁷⁸

Il s'agit d'investissements colossaux atteignant la plupart du temps plusieurs centaines de millions et qui permettront la fabrication des premiers lots commerciaux environ 5 ans après le début du projet.

Les grands groupes pharmaceutiques (Novartis Sandoz, Teva, Amgen, Lilly, Sanofi) disposent de sites répondant aux critères nécessaires à la bioproduction. Ainsi, de nombreuses entreprises de taille plus modeste (Biogaran, Stada, Vifor) ont décidé d'accéder aux marchés des biosimilaires en développant des partenariats et accords de licence (concernant certains pays de l'UE ou sur tout le territoire communautaire) avec des sociétés responsables du développement du biosimilaire (Celltrion, Samsung, Pharmathen).

3.1.2 Exigences réglementaires

3.1.2.1 Exigences scientifiques et techniques au sein de l'espace communautaire

Comme décrit précédemment, les exigences techniques et scientifiques afin d'enregistrer une spécialité biosimilaire dans l'Union Européenne sont bien plus complexes que celles d'un médicament générique. Il s'agit d'un challenge pour les laboratoires souhaitant commercialiser des biosimilaires dans le respect des exigences européennes.

3.1.2.2 Substitution et interchangeabilité

La substitution est définie comme un acte pharmaceutique, et donc à l'initiative du pharmacien (dans le cas de figure où il n'y a pas de restrictions de la part du prescripteur), de changer un médicament pour un médicament équivalent et interchangeable (au sens de la commission européenne).⁷⁹

Cet acte pharmaceutique a largement été utilisé afin d'augmenter les parts de marché des génériques, et ceci dans le but d'obtenir des économies de santé, ces derniers étant par définition moins chers.

L'interchangeabilité se définit quant à elle de la façon suivante :

« Un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biologique) est un médicament biologique pour lequel efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (de référence ou biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et d'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance. »⁸⁰

L'interchangeabilité se définit donc comme une pratique médicale, à l'initiative du prescripteur, en faveur d'un changement de médicament présentant les mêmes effets cliniques (en termes de sécurité et d'efficacité) dans un domaine thérapeutique.

La loi de financement de la sécurité sociale de 2014 dans son article 47 avait introduit la notion de substitution pour le médicament biologique, à l'initiative du pharmacien dans des conditions bien définies à savoir en initiation de traitement, ainsi qu'en continuité de traitement si le biosimilaire a déjà été initié au préalable.

Cet article de loi définit également l'élaboration par l'ANSM d'un répertoire des spécialités biologiques, le pharmacien ayant l'obligation de substituer à condition que le médicament biosimilaire appartienne au même groupe biologique similaire que la spécialité de référence.

Cet article de loi met également en place les dispositions à prendre par le pharmacien en termes de suivi notamment « Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution. »

Cependant, les modalités d'application de cet article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur, sont conditionnées par un décret en Conseil d'Etat. Ce décret n'ayant pas encore été publié, l'article n'est pas encore applicable à ce jour.⁸¹

De plus, la LFSS 2017 par l'article 96 complète les dispositions déjà émises lors de la LFSS 2014, et confirme cette volonté politique de généraliser la substitution des biosimilaires : « dans le cas où il initie un traitement biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire. »⁸²

En parallèle, l'ANSM a publié en 2013 un état des lieux concernant le marché des biosimilaires et les recommandations en matière de prise en charge thérapeutique et d'interchangeabilité. En effet, elle fait connaître sa position en mentionnant que « si le choix entre un produit de référence et son biosimilaire reste libre en absence de traitement antérieur identifié », elle ne recommande pas « après une première administration de modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre ».

Devant l'état d'avancement de la science et notamment d'un meilleur recul sur les politiques européennes en faveur de l'interchangeabilité (NOR-SWITCH, politiques des pays nordiques en faveur de l'utilisation des biosimilaires sans restriction), l'ANSM a publié une mise à jour de sa recommandation en Mai 2016. Désormais « si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes⁸³ :

- Un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicaments de référence et/ou médicaments biosimilaires) et donner son accord ;
- Il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée. »

Ces éléments mettent en exergue toutes les conséquences de l'évolution de cette doctrine en permettant l'interchangeabilité à tout moment du traitement sous le contrôle du prescripteur. Cette disposition permet de lever les freins du référencement et de l'utilisation plus large des biosimilaires à l'hôpital.

Suite à la publication du décret n°2016-960 du 12 juillet 2016⁸⁴, en vertu de l'article R. 5121-9-1 du CSP⁸⁵, l'ANSM a publié sa première liste de référence des groupes biologiques similaires, et d'après la mise à jour le 13 octobre 2017 et comporte les spécialités suivantes :

Figure 14 : Exemple de liste de référence des groupes biologiques similaires ⁸⁶

Décision du 13/10/2017 - Inscription sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article R.5121-9-1 du CSP (13/10/2017)

LISTE DE REFERENCE DES GROUPES BIOLOGIQUES SIMILAIRES

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	<ul style="list-style-type: none"> • AMGEVITA • SOLYMBIC
Enoxaparine	LOVENOX	<ul style="list-style-type: none"> • INHIXA • THORINANE
Epoétine	EPREX	<ul style="list-style-type: none"> • EPOETIN ALFA HEXAL • BINOCRIT • ABSEAMED • SILAPO • RETACRIT
Etanercept	ENBREL	<ul style="list-style-type: none"> • BENEPAI • LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEN	<ul style="list-style-type: none"> • TEVAGRASTIM • RATIOGRASTIM • FILGRASTIM HEXAL • ZARZIO • NIVESTIM • GRASTOFIL • ACCOFIL
Follitropine alfa	GONAL-F	<ul style="list-style-type: none"> • OVALEAP • BEMFOLA
Infliximab	REMICADE	<ul style="list-style-type: none"> • REMSIMA • INFLECTRA • FLIXABI
Insuline Glargine	LANTUS	<ul style="list-style-type: none"> • ABASAGLAR • LUSDUNA
Rituximab	MABTHERA <small>Les spécialités MABTEHRA 1400 mg solution pour injection sous-cutanée et MABTEHRA 1600 mg solution pour injection sous-cutanée mg n'ont pas de médicament biosimilaire associé</small>	<ul style="list-style-type: none"> • TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	<ul style="list-style-type: none"> • OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	<ul style="list-style-type: none"> • MOVYMI • TERROSA

3.1.2.3 Les Dénominations Communes Internationales pour les biosimilaires

L'OMS est l'organisme compétent concernant les Dénominations Communes Internationales (DCI).

L'OMS a toujours donné la même DCI pour un médicament biologique et son biosimilaire. Il est cependant défini qu'un biosimilaire a la possibilité d'utiliser un suffixe grec afin de se différencier d'un biologique de référence notamment pour informer le prescripteur d'un degré de glycosylation différent. C'est le cas pour les EPO : en effet Eprex a pour DCI Epoétine alfa, les biosimilaires Silapo et Retacrit ont pour DCI Epoétine Zeta.⁸⁷

Selon l'agence de sécurité sanitaire belge, comme plusieurs médicaments biosimilaires peuvent exister pour un même médicament biologique de référence, et que chaque médicament biosimilaire fait l'objet d'une étude complète de comparabilité avec un médicament de référence mais non avec un autre médicament biosimilaire, elle ne préconise pas la prescription en DCI pour les médicaments biologiques. Ainsi, si un switch était décidé au cours de la prise en charge du patient (défini au chapitre précédent), il est nécessaire de suivre et tracer ce changement.⁸⁸

La Commission Européenne a édité un document questions/réponses à destination des patients. A la question « Dénomination et identification des médicaments biologiques, y compris les biosimilaires » il est défini que : « Comme l'exige la loi dans l'UE, chaque médicament doit porter, soit un nom commercial inventé, soit le nom de la substance active accompagné du nom de la société ou de la marque déposée. La dénomination approuvée, accompagnée du numéro de lot, sont des données importantes pour permettre une identification claire dans le cadre des rapports d'effets indésirables et pour le suivi de l'utilisation sûre du médicament » ainsi qu'« il est particulièrement important que le médicament soit clairement identifié ». C'est pourquoi la législation exige, dans tout signalement d'une réaction indésirable à un médicament biologique, que le nom du médicament tel qu'approuvé et le numéro de lot soient précisés dans la déclaration. Pour la même raison, et comme prescrit par la nouvelle législation de l'UE sur la pharmacovigilance, « les États membres veillent, par des méthodes de recueil d'informations et, au besoin, par le suivi des notifications d'effets indésirables suspectés, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour identifier clairement tout médicament biologique prescrit, délivré ou vendu sur leur territoire et faisant l'objet d'une notification d'effets indésirables suspectés, en prenant soin d'indiquer le nom du médicament (...) et le numéro du lot. »⁸⁹

En France, la prescription en DCI est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2015. Cependant, même si elle n'implique pas obligatoirement une délivrance d'un médicament générique, c'est implicitement pour la favoriser dans le cadre de la substitution du pharmacien.

La prescription en DCI peut également s'accompagner de l'utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP) certifié, notamment grâce au support du référentiel de certification des LAP publié par la HAS.⁹⁰

Il est cependant attendu que la HAS publie une liste de médicaments pour lesquels la prescription en DCI n'est pas recommandée. Cette liste devrait notamment comporter les spécialités biologiques et leur biosimilaire en vertu des recommandations de l'ANSM en matière de suivi de la prescription de ces produits.

Il est également nécessaire pour tout médicament, afin d'assurer un suivi post AMM optimal, d'identifier tous les effets indésirables avérés ou potentiels. La surveillance proactive et orientée des risques se traduit, dès la mise sur le marché d'un médicament, par la mise en place de plan de gestion des risques (PGR).

L'objectif du PGR est de détecter et quantifier tout signal d'effets indésirables, préciser le profil de sécurité d'emploi du médicament et ainsi d'en réduire les risques.

3.1.2.4 Suivi de la sécurité et Plans de Gestion des Risques

Le plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place en 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne et fait partie du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament.

Un PGR est requis pour tous les médicaments contenant une nouvelle substance active. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (indication, dosage, voie d'administration, procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Il permet de :

- mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament ;
- compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché ;
- surveiller les conditions réelles d'utilisation.

Il implique, lorsque nécessaire, des mesures complémentaires aux activités de pharmacovigilance de routine, comme⁹¹ :

- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR ;
- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation ;
- des mesures de réduction des risques (documents d'information pour les professionnels de santé et/ou les patients cadrant un risque identifié ou envisagé).

Dans le cas des médicaments biosimilaires, le PGR est établi entre le laboratoire et l'EMA comme autorité sanitaire en charge de l'évaluation du dossier d'AMM. Il est notamment prévu un suivi accru du risque immunogène, notamment en cas de switch ou lorsque la spécialité est administrée par voie sous-cutanée.

Il peut être requis, pour un médicament biosimilaire, de suivre un risque particulier identifié (ou suggéré du fait du mécanisme d'action) notamment par rapport à son potentiel immunogène : c'est le cas par exemple de l'érythroblastopénie chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sous traitement par EPO.

Il est convenu de mener des études post AMM de phase IV, pour la spécialité biosimilaire, afin de cadrer le suivi de la sécurité et de l'efficacité en vie réelle. Il peut également être requis de suivre les conditions d'administration afin d'évaluer l'immunogénicité sur le long terme (sur patient naïf ou dans le cadre d'un switch d'un médicament de référence à un biosimilaire, ou entre deux biosimilaires).

Les PGR européens des médicaments biosimilaires contiennent des éléments spécifiques à leur qualité de biosimilaire, qui n'est pas exigé pour le médicament de référence.

Après avoir défini les conditions de mises sur le marché des médicaments biosimilaires, il s'avère nécessaire pour le laboratoire pharmaceutique d'en assurer la promotion auprès des professionnels de santé (prescripteur et pharmacien notamment).

3.1.3 Promotion des biosimilaires

3.1.3.1 Produits hospitaliers à prescription restreinte

A l'instar de leurs médicaments de référence, les médicaments biosimilaires sont des médicaments souvent utilisés dans le cadre hospitalier. En effet, à part Abasaglar[®] (le biosimilaire de Lantus[®]), utilisé en ville, la grande majorité des médicaments biosimilaires ont tous un statut particulier dit « médicament à prescription restreinte ». L'AMM d'un médicament soumis à prescription restreinte peut, pour tout ou partie des risques liés à son utilisation, imposer au prescripteur de mentionner sur l'ordonnance qu'il a informé le patient de ces risques.

Il existe plusieurs classes de médicaments à prescription restreinte⁹² :

1. médicament réservé à l'usage hospitalier ; il s'agit de spécialités réservées au milieu hospitalier strict (prescription par un prescripteur exerçant à l'hôpital et délivrance par pharmacie d'usage intérieur (PUI)) – c'est le cas par exemple de Rémicade[®] et ses biosimilaires, ainsi que Mabthera[®] et ses biosimilaires, administrés principalement dans des structures type hospitalisation de jour (HDJ)
2. médicament à prescription hospitalière ; il s'agit de spécialités uniquement prescrites dans le cadre hospitalier mais pouvant être délivrées en ville.
3. médicament à prescription initiale hospitalière ; ils peuvent faire l'objet d'une prescription en ville dans le cadre d'un renouvellement de l'ordonnance (identique à l'ordonnance initiale, avec possibilité de modifier la durée de traitement notamment) – c'est le cas des EPO, de la somatropine (ou hormone de croissance) ou des G-CSF
4. médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes ; il s'agit de spécialités pour lesquelles la primo prescription est réservée à certains spécialistes (oncologues, endocrinologues, néphrologues, hématologues etc...). La plupart des médicaments biologiques sont dans ce cas.
5. médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Il s'agit de médicaments pour lesquels aucune catégorie de prescripteur n'est désignée mais pour lesquels la prescription doit être accompagnée de mesure de suivi spécifique.

Les médicaments biologiques étant à prescription restreinte donc souvent de primo prescription hospitalière et pour un certain nombre en délivrance de ville, il est nécessaire pour le médicament biosimilaire d'obtenir l'adhésion des prescripteurs concernés. En effet, contrairement au médicament générique, substituable ; il n'est en aucun cas possible de modifier la prescription pour remplacer un médicament biologique de référence par son biosimilaire. Il est donc nécessaire pour les laboratoires biosimilaires de faire la promotion de leur spécialité, et ceux en concurrence avec le laboratoire exploitant la spécialité de référence. Ce dernier a notamment accompagné le médecin depuis plusieurs années dans la prise en charge de patients. Au moment de la commercialisation du produit biologique de référence, il s'agissait pour la plupart du temps d'innovation thérapeutique couvrant des besoins médicaux mal voire non couverts.

De ce fait, pour les spécialités prescrites à l'hôpital mais délivrées en ville (Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville ou PHEV correspondent aux prescriptions effectuées par un professionnel de santé, mais réalisées en ville et comptabilisées dans l'enveloppe soins de ville de l'ONDAM), pour lesquelles le budget hospitalier n'est pas impacté, le prescripteur aura notamment le choix de prescrire soit le biologique de référence ou son biosimilaire au niveau de l'ordonnance de sortie. Un rapport de la Commission des comptes de la Sécurité Sociale de septembre 2016, les dépenses de soins de ville ont représenté 81 milliards d'euros en 2015 soit une croissance de 2,5 % par rapport à 2014. L'ONDAM représentait quant à elle 76,4 milliards d'euros.⁹³⁹⁴⁹⁵

Il a également été mentionné que 18,1 milliards d'euros émanaient de l'hôpital. Ainsi, les PHEV représentaient 22 % de l'enveloppe « soins de ville ».

Ainsi, les PHEV ont évolué en valeur de 13,3 à 18,1 milliards d'euros soit une progression annuelle moyenne de 6,3 %. L'optimisation des dépenses liées aux prescriptions hospitalières délivrées en ville est donc devenue un enjeu de régulation des coûts de santé.

L'ONDAM 2017, dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2017, a été fixé à 190,7 milliards d'euros soit un taux de progression de 2,1 par rapport à 2016. L'économie demandée est de 4 milliards d'euros dont 2 milliards liée au médicament, et 1,25 milliards uniquement liées aux économies relatives aux médicaments en soins de ville.⁹⁶

L'ONDAM 2018, dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) 2018, a été fixé à un taux de progression de 2,1 par rapport à 2017. L'économie demandée est de 4 milliards d'euros dont 2 milliards liée au médicament, et 1,5 milliards uniquement liées aux économies relatives aux médicaments en soins de ville.⁹⁷

Depuis 2004, un certain nombre d'initiatives a été mis en place en vue d'améliorer l'efficacité et la qualité des soins entre la ville et l'hôpital pour notamment diminuer les coûts de santé tout en s'efforçant de garder une qualité de prise en charge identique.

Les Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficacité des Soins (CAQES), un dispositif visant notamment à réunir sur un seul support des contrats déjà existants (Contrat de Bon Usage, régulation liste en sus, Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins ou CAQOS, Contrat de Pertinence) ont été mis en place en 2017.⁹⁸

Les CAQES ont pour objectifs d'améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence des soins et des prescriptions et permettre une diminution des dépenses de l'Assurance Maladie. Cela implique la participation établie sous forme contractuelle, du représentant légal de l'établissement de santé, de l'Agence Régionale de Santé (ARS), et du directeur de l'organisme local de l'assurance maladie. Au sein, de ces CAQES

sont notamment stipulés dans l'article 10-3 des «engagements relatifs à la prescription de médicaments dans le répertoire des médicaments génériques et biosimilaires » selon 3 actions :

- promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique ;
- promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les groupes biologiques similaires ;
- mettre en œuvre les moyens nécessaires à la maîtrise de l'évolution de la part des dépenses de médicaments génériques et biosimilaires.

3.1.3.2 Lancement commercial

Afin de permettre un lancement commercial dans les meilleures conditions, il est nécessaire de développer une force de vente ou d'en avoir une à disposition. Il est donc nécessaire d'avoir les ressources nécessaires afin de former en accord avec le référentiel de la charte de la visite médicale, ou faire appel à la sous-traitance de réseaux certifiés.

La promotion d'un médicament biosimilaire est à rapprocher d'un médicament de référence plutôt qu'à un médicament générique. Les délégués médicaux en charge de la promotion du produit biosimilaire doivent avoir les connaissances spécifiques requises en accord avec la charte de l'information médicale et le référentiel de la charte publié par la HAS (version en vigueur de Mars 2017).⁹⁹

Dans le contexte de prescription qu'est le médicament biologique et de ce fait le biosimilaire, il est impératif que le délégué hospitalier ait une connaissance accrue du système hospitalier et du système de soins en général en plus de ces activités de promotions. En effet, en plus des relations avec les prescripteurs et notamment les leaders d'opinion, le laboratoire pharmaceutique se doit d'entretenir des relations avec les instances publiques tels que les ARS, les Caisses d'Assurances Maladies. Il s'agit donc de développer également une force commerciale annexe ayant pour mission de développer les relations institutionnelles (grands comptes notamment) qui prendra contact avec les principaux décideurs en région (ARS, OMEDITS, centrales d'achat, pharmacien hospitalier, COMEDIMS).

Le pré-lancement et le lancement d'une spécialité biosimilaire nécessitent la mise en place de programmes pédagogiques destinés aux professionnels afin de sensibiliser ces derniers aux spécificités du médicament biosimilaire (médecins et pharmaciens) mais également envers les patients.

A la lecture de ces éléments, il est facilement imaginable que la promotion des biosimilaires soit un poste de dépenses important, afin de garantir une pénétration efficace de la spécialité au sein de son marché. Cela se vérifie particulièrement dans les classes thérapeutiques vierges de biosimilaires.

3.1.3.3 Politique des prix du médicament biosimilaire en France

Il existe des variations des remises de prix en fonction des classes thérapeutiques entre les biosimilaires et leur médicament de référence. Pour le marché de ville, les baisses de prix constatées, à la première commercialisation étaient de 20 % à 30 % par rapport à la spécialité de référence. Ce différentiel de prix est globalement réduit par rapport aux médicaments génériques où une doctrine bien établie préfigure des prix réduits de 60 % entre le médicament générique et sa référence. A ce jour, l'arrivée de médicaments biosimilaires sur le marché d'un médicament biologique n'entraîne qu'une baisse relativement faible du prix par rapport à la politique du prix du générique.

Cependant, cette baisse de prix faible, lorsqu'il s'agit de comparer deux spécialités entre elles, devient forte au regard de la valeur qu'elle occasionne. En effet, les médicaments biologiques sont à forte valeur ajoutée et ont un coût relativement élevé de prise en charge par l'Assurance Maladie. Les écarts de prix sont donc importants en valeur.

En France, les baisses de prix des médicaments génériques sont encadrées légalement. Pour le biosimilaire, il n'y a aucune disposition réglementaire établie pour le moment.

Cependant, l'enjeu politique le plus important sur les biosimilaires se situe à l'hôpital, où notamment les prix font l'objet de négociation directe entre l'acheteur hospitalier et le laboratoire. En effet, le prix hospitalier dépend de nombreux facteurs environnementaux conditionnant sa réduction comme un nombre large de candidats potentiels, une file active de patients importante, de l'établissement hospitalier et du libellé de son appel d'offres...

Par exemple, le marché des anti-TNF α a été profondément bouleversé par l'arrivée de biosimilaires et a permis de générer des économies substantielles pour les établissements hospitaliers.

Ainsi, en France, l'arrivée des médicaments biosimilaires dans les classes thérapeutiques EPO et GCSF ont permis des baisses de prix respectives de 39 % et 14 %.

Les différentiels de prix entre médicaments biosimilaires et médicament de référence sont beaucoup plus importants à l'hôpital qu'en ville.

Les pouvoirs publics n'ont pas encore appréhendé le potentiel d'économies du médicament biosimilaire en fixant les objectifs d'économies en lien avec le biosimilaire autour de 30 millions d'euros sur les précédentes LFSS. Pour le PLFSS 2018, il est notamment prévu une économie liée au biosimilaire s'élevant à quelques 40 millions, à mettre en regard par rapport à la politique de baisse de prix global s'élevant à environ 1,5 milliards d'euros.¹⁰⁰

Economies attendues en 2018 (en millions d'€)

Structuration de l'offre de soins	1465
<i>Structurer des parcours de soins efficaces</i>	250
<i>Améliorer la performance interne des établissements de santé et médico-sociaux</i>	1215
<i>Optimisation des achats et autres dépenses</i>	575
<i>Liste en sus et autorisation temporaire d'utilisation</i>	390
<i>Rééquilibrage de la contribution de l'ONDAM à l'objectif global de dépense</i>	200
<i>Améliorer la performance interne des établissements de santé médico-sociaux</i>	50
Pertinence et efficacité des produits de santé	1490
<i>Baisse de prix des médicaments</i>	480
<i>Promotion et développement des génériques</i>	340
<i>Biosimilaires</i>	40
<i>Baisse des tarifs des dispositifs médicaux</i>	100
<i>Maîtrise des volumes et de la structure de prescription des médicaments et dispositifs médicaux</i>	320
<i>Remises</i>	210
Pertinence et qualité des actes	335
<i>Maîtrise médicalisée</i>	110
<i>Actions de pertinence et adaptations tarifaires des actes de biologie, imagerie et autres actes médicaux en ville et à l'hôpital</i>	225
Pertinence et efficacité des prescriptions d'arrêts de travail et de transports	240
<i>Transport</i>	75
<i>Indemnités journalières</i>	165
Contrôle et lutte contre la fraude	90
Autres mesures	545
<i>Actualisation du forfait journalier hospitalier</i>	200
<i>Participation des organismes complémentaires au financement de la convention médicale</i>	100
<i>Pertinence et gestion dynamique du panier de soins</i>	180
<i>Evolution des cotisations des professionnels de santé</i>	65
TOTAL	4165

3.1.4 Barrières et leviers à la pénétration des médicaments biosimilaires

3.1.4.1 Adhésion des professionnels de santé

A l'heure actuelle, même si de plus en plus de pays commencent à réfléchir à une vraie politique du biosimilaire (en termes d'interchangeabilité ou de substitution), le marché des biosimilaires est un marché guidé par le médecin prescripteur. Ces spécialités sont prescrites dans le cadre hospitalier, soit pour une délivrance au sein de la structure hospitalière, soit en vue d'une ordonnance dite de sortie. Il est donc important que les prescripteurs soient sensibilisés à la démarche biosimilaire.

La sensibilisation des professionnels de santé passe par les économies potentielles produites suite à l'introduction d'un biosimilaire dans un marché.

Il est donc indispensable de présenter une information claire, pédagogique et transparente sur les conditions d'obtention d'AMM, notamment sur les essais cliniques menant au statut biosimilaire (efficacité et sécurité) du médicament à son médicament de référence (connaissance des rapports d'évaluation de l'EMA).

Il s'agit d'éléments essentiels à l'acceptation du médicament biosimilaire dans la pratique médicale courante.

3.1.4.2 Extrapolation des indications

La ligne directrice de l'EMA concernant les développements cliniques et non cliniques des biosimilaires a été publiée en 2006, puis révisée en 2013, avec une entrée en vigueur en Juillet 2015.¹⁰¹

Il est prévu dans cette ligne directrice que l'équivalence en termes de sécurité et d'efficacité pour une spécialité biologique similaire s'établisse séparément pour chaque indication. Cependant, il est également indiqué que dans la mesure où un mécanisme d'action est clairement établi comme identique entre plusieurs indications, il est possible « d'extrapoler aux autres indications la comparabilité thérapeutique démontrée dans une indication du médicament de référence. »

Il est également précisé que la « justification dépendrait de l'expérience clinique, des données de littérature ou du fait que les mêmes mécanismes d'action ou récepteurs soient impliqués dans toutes les indications ». La décision finale concernant cette extrapolation appartient à l'EMA et fait l'objet d'une analyse au cas par cas. L'extrapolation est vue comme un élément favorable au développement des biosimilaires afin de raccourcir les programmes de développement clinique et ainsi accélérer l'accès au marché.

A titre d'exemple, en 2013, Inflectra® et Remsima® ont obtenu une AMM sur l'ensemble des indications de la spécialité de référence Rémicade® (en rhumatologie, en gastro-entérologie et en dermatologie) alors que leur développement clinique n'a été réalisé que sur des patients de rhumatologie.

Cette possibilité d'extrapolation des indications est l'un des principaux challenges pour les laboratoires de biosimilaires sur leur capacité à rassurer les prescripteurs sur l'équivalence thérapeutique établie entre les biosimilaires et leur médicament de référence.

Ainsi, il serait intéressant également d'analyser les données de prescription, notamment pour l'enveloppe de soin ville, de biosimilaires dans des indications dites extrapolées par rapport à celles ayant prouvé leur équivalence thérapeutique.

3.1.4.3 Stratégies concurrentielles des laboratoires innovants

Le recours à des dispositifs légaux et réglementaires constitue une stratégie des laboratoires dits « innovants » pour exploiter au mieux l'usufruit de leur spécialité pharmaceutique à savoir :

- le dépôt de brevet(s) supplémentaire(s), notamment sur certaines étapes du processus de fabrication du médicament biologique, sur la formulation pharmaceutique (en plus de la protection sur la molécule biologique). Ces brevets additionnels peuvent également avoir un impact sur le développement du biosimilaire;
- la demande de certificat complémentaire de protection (CCP) ;
- la possibilité d'étendre la période d'exclusivité des données notamment grâce à l'extension d'indication en pédiatrie (exemple de Rémicade qui a permis au laboratoire exploitant d'obtenir six mois supplémentaires d'exclusivité).

Le lancement de médicaments « annexes », permettant une amélioration de la prise en charge, constitue un outil déjà connu pour les génériques. Il s'agit souvent d'une reformulation du médicament déjà existant visant à améliorer son efficacité, ou diminuer la survenue des effets indésirables, optimiser sa posologie ou optimiser sa forme pharmaceutique. Ces spécialités, avec une autre DCI, sont développées dans le but de faire migrer les prescriptions en leur faveur. Par exemple, le développement des EPO et des GCSF à longue durée d'action, permettant une prise en charge optimisée par une réduction du nombre d'injections, et de tous les coûts annexes (infirmière etc...).

Mabthera® a également été développé sous une forme sous-cutanée à un dosage de 1400 mg, correspondant à une dose fixe, permettant un confort d'injection supérieur par rapport à la forme IV (dosée à 100 mg et 500 mg). Cette forme SC est à administrer en relais de la forme IV.

Les biosimilaires ont été développés sous forme IV uniquement.

Les médicaments biologiques étant à fort tropisme hospitalier, la primo prescription hospitalière ou ordonnance dite de sortie joue un rôle fondamental dans le comportement des prescripteurs de ville (pour le renouvellement de la prescription par *hallo effect*). Les prescripteurs hospitaliers sont devenus de ce fait un élément du système indispensable au développement d'un produit sur le marché de ville (voir PHEV). Ainsi, les laboratoires innovants ont intérêt à rester référencés au marché hospitalier, même après l'entrée de biosimilaires (et en faisant jouer la concurrence en faveur de prix moindre pour l'établissement hospitalier), et ce afin de continuer à être prescrits dans le cadre du marché de ville.

3.1.4.4 Référencement hospitalier

Les produits biologiques et donc les biosimilaires, sont des spécialités essentiellement prescrites, voire dispensées et administrées en milieu hospitalier.

En France, afin de pouvoir être référencée et répondre aux appels d'offres émis par un établissement de santé ou par un groupement d'établissements, une spécialité pharmaceutique doit avoir reçu l'aval de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux (COMEDIMS) locale. Ce sont ces commissions qui vont émettre, en amont du processus d'appel d'offres, la nécessité ou non de mettre en concurrence les biosimilaires avec leur médicament de référence. Le référencement à l'hôpital est un enjeu à l'échelon local car c'est chaque commission qui définit de manière indépendante la politique du médicament au sein d'une structure hospitalière ou d'un groupement d'achat hospitalier. Les décisions des COMEDIMS sont donc un facteur déterminant dans la pénétration des médicaments biosimilaires au sein du marché des médicaments biologiques.

Les COMEDIMS sont de plus en plus sensibles à l'intérêt économique du médicament biosimilaire, et notamment depuis l'évolution de la position de l'ANSM en Mai 2016 en matière d'interchangeabilité.

Il n'existe pas de politique globale du biosimilaire au sein de ces commissions mais chaque opportunité doit être examinée au cas par cas. C'est au sein de ces commissions que sont présentées les CAQES (discutés auparavant).¹⁰²

3.2 SYNTHÈSES DES POLITIQUES EUROPÉENNES DU BIOSIMILAIRE

3.2.1 Politiques de décôte des prix

Les politiques de prix, avec tendance à la baisse, ne sont pas un gage de pénétration efficace des biosimilaires au sein de leur marché. En Europe, il existe en général une baisse initiale de prix de 20 à 30 % par rapport à la spécialité de référence.

En effet, en général, à la commercialisation du premier biosimilaire, produit à fort tropisme hospitalier pour lequel la plupart des états européens ont organisé leurs achats par appel d'offres, le prix du médicament de référence a tendance à rejoindre celui du biosimilaire, empêchant mécaniquement une bonne pénétration du médicament biosimilaire.

De plus, les produits de seconde génération ont souvent un effet négatif en valeur sur un marché, où parfois la pénétration peut être excellente sur une molécule donnée mais largement phagocytée par le nouvel entrant, grâce à un astucieux système de report de prescription sur les médicaments de seconde génération (protégés par un brevet). L'intérêt de ces spécialités est d'améliorer la prise en charge par exemple en permettant une durée d'action allongée (et de réduire le nombre d'administration) ainsi qu'une possibilité de développer les prises en charge thérapeutiques à domicile (et « sortir » le patient de l'enveloppe de soin hôpital au dépend de l'enveloppe de soin ville).

Par exemple en Allemagne, il existe un système de prix de référence sur de nombreuses spécialités. Il s'agit d'un système pour lequel un seuil de remboursement a été défini au sein d'une classe de spécialités interchangeable entre elles (« reference group »). Ce système ne concerne que les spécialités délivrées par le circuit ville. Toutes les EPOs, qu'elles soient d'action courte ou d'action longue appartiennent au même groupe de référence et bénéficient donc d'un même seuil de remboursement.

De plus, il existe un fort taux de pénétration des biosimilaires pour les EPO, en partie grâce à ce système de fixation du prix. Celui-ci est à rapprocher du TFR français. Cependant, en France, les spécialités biologiques et leur biosimilaire sont pour le moment exclus de ce mécanisme (en ville).

3.2.2 Politiques incitatives envers les professionnels de santé

Les politiques incitatives en faveur de la prescription ou la délivrance de biosimilaires ont clairement été identifiées dans deux pays au sein de l'UE : l'Allemagne et la Suède. Ces dispositifs ont été mis en place au niveau régional sous l'impulsion de différents organismes en fonction du pays.

3.2.2.1 Allemagne

En Allemagne, rapidement après la publication des premières lignes directrices encadrant le développement et l'enregistrement du médicament biosimilaire, des consultations publiques ont amené plusieurs associations régionales de médecins à évaluer l'impact économique qu'allait représenter l'arrivée de médicaments biosimilaires dans le paysage pharmaceutique. Ces résultats d'études ont largement été transmis aux professionnels de santé afin de les sensibiliser à la maîtrise budgétaire. Même si facultatives, ces recommandations ont été largement suivies notamment par l'influence des caisses d'assurance maladie et des mutuelles, ayant un grand impact sur le comportement de prescription. Ces organismes ont favorablement accueilli le biosimilaire comme une opportunité de maîtriser leurs coûts.

Au niveau des Länders (division fédérale correspondant à la région), les prescripteurs sont engagés avec l'assurance maladie via un processus contractuel annuel, de prescription de spécialités biosimilaires sur objectifs (quotas). A noter que cette mesure ne concerne que la médecine ambulatoire.

Jugeant la pénétration des biosimilaires relativement faible, certaines caisses d'assurance maladie ont établi une liste de médicaments « bio-identiques » contenant des biosimilaires, et d'accorder aux pharmaciens un droit de substitution localement.¹⁰³ Les conditions à respecter pour que deux biosimilaires soient substituables entre eux : qu'ils soient issus des mêmes usines de production et utilisent la même source de substance active.

L'Allemagne fait figure d'exception car il s'agit du seul des cinq plus gros marchés européens à avoir mis en place des dispositifs en faveur de la prescription et de la substitution des biosimilaires.

Ces dispositifs sont largement dépendants de la caisse d'assurance maladie locale ainsi que des mutuelles, qui sont les premiers acteurs de la politique du biosimilaire (système décentralisé). Cela a pour principale conséquence de grandes disparités de pénétration du médicament biologique en fonction des Länders.

3.2.2.2 Suède

En Suède, l'offre de services de santé comme le médicament est sous la responsabilité de 21 conseils de comtés régionaux. Comme en Allemagne, certains conseils ont établi une liste de médicaments biologiques jugés identiques, comportant un certain nombre de biosimilaires, et pour lesquels une substitution est autorisée pour le pharmacien.

Par ailleurs, par un système incitatif de primes, certains conseils demandent aux médecins de prescrire, dans des conditions définies, des alternatives moins coûteuses pour les médicaments biologiques, et donc incitent à la prescription de biosimilaires.

Contrairement au marché allemand, il n'y a été introduit aucun quota de prescription pour les biosimilaires.

Le marché des biosimilaires en Suède s'avère un des plus performants en Europe avec des taux de pénétration largement au-dessus de la moyenne européenne. Ainsi, le système décentralisé d'organisations des soins responsabilisant plus les acteurs du système de santé, les initiatives de substitutions ainsi que les incitations financières à prescrire des biosimilaires ont permis une croissance importante du marché des biosimilaires.¹⁰⁴

3.2.3 Interchangeabilité : études de cas

L'interchangeabilité des médicaments biologiques se définit comme « un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance. »¹⁰⁵

Afin de favoriser la pénétration des biosimilaires au sein de leur marché et notamment hospitalier, et de permettre une réduction des coûts de santé, des états européens ont décidé de sponsoriser de larges études de phase IV afin de démontrer

l'interchangeabilité entre deux spécialités biologiques (Remsima® et Remicade®) ou l'étude rétrospective de registres nationaux de prescription :

- NOR-SWITCH en Norvège (étude de phase IV);
- DAN-BIO au Danemark (registre national de prescription).

3.2.3.1 NOR-SWITCH – Norvège

NOR-SWITCH est une étude sponsorisée par les pouvoirs publics norvégiens s'étant donné comme objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un « switch » de Remicade® vers Remsima® chez des patients présentant une pathologie cadrée par l'AMM de Remicade®.

Il s'agit d'une étude de phase IV, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles comparant l'efficacité et la sécurité du switch de l'infliximab de référence vers son biosimilaire par rapport au maintien d'un traitement par l'infliximab de référence chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante (SPA), rhumatismes psoriasiques (RPs), rectocolite hémorragique (RCH), maladie de Crohn (MC) ou psoriasis.

L'objectif primaire était de démontrer la non-infériorité du biosimilaire par rapport à l'infliximab de référence dans l'aggravation de la pathologie chez les patients stables sous traitement par infliximab de référence depuis au moins 6 mois.

Les critères secondaires étaient d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'un switch de la référence vers son biosimilaire par rapport au maintien d'un traitement par la référence chez des patients stables sous référence depuis au moins 6 mois ainsi que de comparer l'efficacité d'un switch de la référence vers son biosimilaire chez des patients sous référence stables depuis au moins 6 mois sur la base de l'évaluation de scores spécifiques à chaque pathologie.

Cette étude s'est étirée sur 52 semaines pour mesurer notamment l'aggravation de la maladie durant cette période.

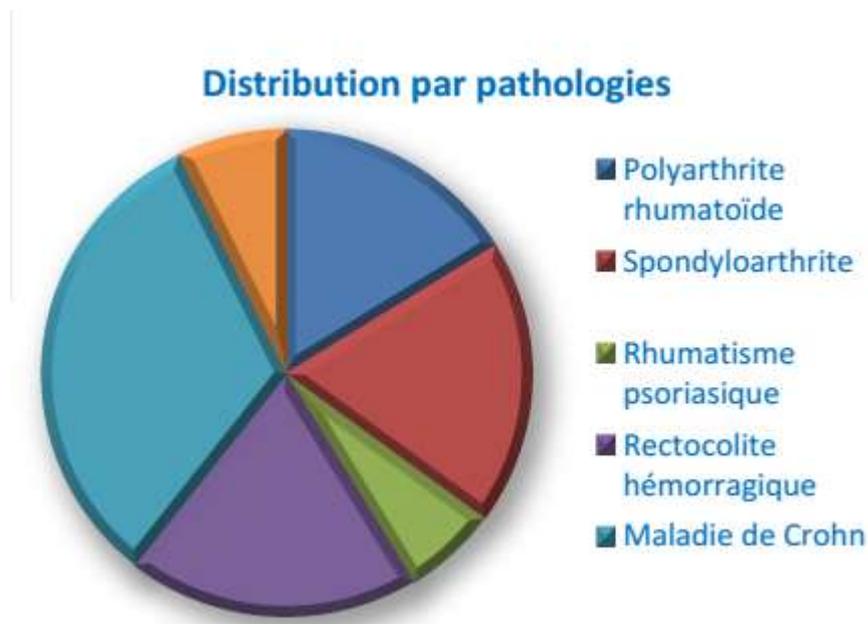
La population incluse dans l'étude était partagée de la façon suivante :

Figure 16 : Description de la population incluse dans l'étude NORSWITCH

	IFX princeps (n=241)	CT-P13 (n=240)
Age (années)	47,5 ± 14,8	48,2 ± 14,9
Femme	99 (41,1)	87 (36,2)
Duré d'évolution de la maladie (années)	16,7 ± 10,9	17,5 ± 10,5
Duré du traitement (années)	6,7 ± 3,6	6,9 ± 3,8
Traitements biologiques antérieurs n (%)		
Anti-TNF		
aucun	188 (78,0)	188 (78,3)
un	43 (17,8)	40 (16,7)
deux	10 (4,1)	9 (3,8)
trois ou plus	0 (0)	3 (1,2)
Autres biologiques	2 (0,8)	1 (0,4)
Traitements de fonds classiques (MTX, AZA, 6-MP, SASAP, leflunomide)	113 (46,9)	129 (53,8)

La distribution était la suivante :

Figure 17 : Distribution de la population en fonction de la pathologie



Les résultats du critère primaire sont les suivants :

Figure 18 : Résultat comparatif du critère primaire entre princeps et biosimilaire

	IFX princeps (n=202)	CT-P13 (n=206)	Différence IC 95%
Aggravation de la maladie	53 (26,2%)	61 (29,6%)	-4,4 (-12,7 – 3,9)

L'aggravation de la maladie a été démontrée comme non inférieure pour chacun des deux groupes à savoir le groupe contrôle (traité par la référence seulement) versus le groupe testé (traité par la référence puis par le biosimilaire).

Les données comparatives concernant la sécurité d'utilisation sont les suivantes :

Figure 19 : Données comparatives de tolérance

	IFX princeps (n=241)	CT-P13 (n=240)
Effets secondaires inattendus	0	0
Effets secondaires sévères	24 (10,0%)	21 (8,8%)
Effets secondaires	168 (69,7%)	164 (68,3%)
Effets secondaires obligeant l'arrêt du traitement	9 (3,7%)	8 (3,3%)

Il est assez évident au vu de ces résultats que le profil de sécurité entre les patients traités exclusivement par la référence est le même que les patients « switchés » vers le biosimilaire selon le protocole de l'étude.

En conclusion l'étude NOR-SWITCH a démontré que ¹⁰⁶:

- le switch de la référence vers son biosimilaire n'a pas été inférieur en matière d'efficacité par rapport au maintien de la référence ;
- les deux spécialités ont le même profil de sécurité.

Cette étude a été menée afin de supporter une politique sur l'interchangeabilité et sponsorisée par les pouvoirs publics norvégiens (sans l'intervention d'un laboratoire pharmaceutique).

Les résultats de NOR-SWITCH, même s'ils représentent une avancée majeure quant au recours des biosimilaires dans un périmètre plus large, ne peuvent pas être généralisés et extrapolés à d'autres spécialités. En effet, cette étude ne concerne uniquement que l'infliximab et un de ses biosimilaires. Cette étude a connu un retentissement considérable au sein de la communauté scientifique, signe de sa sensibilité désormais accrue aux thématiques du budget dans la santé, ainsi qu'au sein des associations de patients, constituant également un levier nécessaire à la bonne pénétration des biosimilaires dans le marché pharmaceutique.

3.2.3.2 DANBIO – Danemark

Lorsque le premier biosimilaire d'infliximab a été commercialisé au Danemark en 2015, suite à la perte du brevet européen de Remicade®, le conseil national danois pour l'utilisation des médicaments onéreux en milieu hospitalier a confirmé que l'efficacité et la sécurité de la référence étaient égales à celles du médicament biosimilaire. En vertu de cette similarité, le conseil a émis une recommandation envers les hôpitaux d'utiliser le biosimilaire moins onéreux (64 % moins cher) autant pour les patients naïfs que pour les patients déjà traités par la référence, sauf contre-indication médicale. Au premier trimestre 2016, l'utilisation du biosimilaire représentait 97 % de l'utilisation d'infliximab au Danemark.

Grâce au registre DANBIO, en vigueur depuis 2000, une étude rétrospective a été menée afin d'évaluer tous les services de soins de santé utilisés et le nombre de jours où des services ont été utilisés dans les six mois précédant la politique de transition et les six mois suivant sa mise en application.

Durant cette période, 1484 visites ambulatoires ont été faites par 769 patients atteints de maladies inflammatoires. Au total, 19 752 services individuels ont été prodigués et environ 10 % de ces services ont été rendus le jour même de la transition. Sur la totalité des jours où a été prodigué au moins un service, 7 % ont été prodigués le jour même de la transition, en constatant également qu'une augmentation non significative du nombre de services a été observée après la transition (5,4 VS 5,7 avec $p=0,0003$).

Les différences entre les deux périodes n'ont pas été significatives concernant les services de soins infirmiers, le traitement par méthotrexate, la prise concomitante de traitements antirhumatismaux, les conversations à propos du traitement (liées à des préoccupations sur l'efficacité, la sécurité) et aux échographies articulaires des extrémités.

Cette analyse rétrospective a démontré que le switch de la référence vers son biosimilaire n'a pas provoqué d'augmentation substantielle des ressources de santé.

Elle a également permis de mettre en évidence une non-infériorité clinique en termes de profil de sécurité sur une population 3 mois avant le switch versus 3 mois après le switch sur cette même population.

Cette analyse doit être estimée en regard de sa méthodologie, à savoir une analyse rétrospective sur des données en vie réelle.¹⁰⁷

3.3 PERSPECTIVES DE LA POLITIQUE DES BIOSIMILAIRES EN FRANCE

Notre propos a pu montrer que du fait de politiques hétérogènes au sein de l'UE, voir même au sein même de certains pays (Allemagne), la pénétration des biosimilaires était souvent dépendante du pays mais également de la classe thérapeutique visée.¹⁰⁸

Afin d'inciter le développement du marché des biosimilaires, les différents états membres, voir les organismes d'assurance maladie ont mis en place des mesures incitatives, souvent en faveur du prescripteur, mais aussi du pharmacien.

3.3.1 Politiques incitatives futures

3.3.1.1 Doctrines des prix du biosimilaire

Les différentes politiques de baisses de prix des médicaments biosimilaires se sont révélées relativement inefficaces au regard de la faible évolution de la pénétration de ces médicaments. En effet, les biosimilaires, en tant que spécialités à fort tropisme hospitalier, font la plupart du temps l'objet d'appels d'offres. Les biosimilaires sont sous représentés dans le marché de ville, à l'exception faite des EPO en Allemagne. Cependant, cette particularité est à mettre au crédit de la négociation du principal groupement de centres de dialyse allemands avec un laboratoire commercialisant des biosimilaires (utilisation des EPO dans l'insuffisance rénale chronique).

Actuellement le CEPS applique une remise de prix de 30 % par rapport à la spécialité de référence à la commercialisation du premier biosimilaire, ainsi qu'une baisse de prix de 15 % du prix du princeps en parallèle, pour le marché de ville.

Une doctrine des prix pour les biosimilaires est en cours de discussion entre le CEPS et le syndicat de l'industrie pharmaceutique (LEEM et GEMME) pour la France.

3.3.1.2 Incitations à la prescription

La politique incitative mise en place par l'Allemagne de quotas de prescription de biosimilaires, mises en place par certaines caisses d'assurance maladie, est difficilement évaluable du fait du manque d'homogénéité de cette mesure, souvent dépendante de la division régionale (Länder) ainsi que de la pression des assurances de santé privées. Même si ces mesures sont assorties de sanctions si les quotas ne sont pas atteints (avec très peu de sanctions dans les faits), cela a tout de même permis aux biosimilaires de se faire une place dans le marché pharmaceutique allemand.

En France, l'application d'une politique voisine a débuté depuis le 1^{er} janvier 2017 pour la médecine de ville. La ROSP 2016 a vu la création de 17 nouveaux indicateurs par rapport à la dernière ROSP (et la suppression de 12 indicateurs).

La ROSP est un système composé de 29 indicateurs avec un total maximal de 1000 points par an (chaque point valant 7 euros) : un médecin se conformant point par point à la ROSP a donc la possibilité d'obtenir 7000 euros de l'Assurance Maladie.

330 points sont dévolus à l'item « efficacité des prescriptions », et 30 points sont dédiés à une toute nouvelle ligne libellée « prescriptions de biosimilaires (en nombres de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine (Abasaglar®) » avec un quota de prescription fixé à au moins 20 % en volume.

La portée de cet item devra être mesurée dès 2018 en analysant les ventes de biosimilaires de l'insuline dans le marché de ville (en part de marché et en volume). Ainsi, en comparant les ventes de la spécialité de référence et de son biosimilaire avant et après la mise en place de cette ROSP, l'impact budgétaire pourra être mesuré.

Seule la spécialité Abasaglar® a été insérée au sein de cette ROSP, car seul biosimilaire pouvant être initialement prescrit par un généraliste. En effet, le biosimilaire, par ces conditions spécifiques de prescriptions (par des prescripteurs hospitaliers, ou au moins par des médecins spécialistes), n'est pas un candidat évident pour une ROSP dédiée aux médecins généralistes.

3.3.1.3 Incitations à l'interchangeabilité

La politique publique en faveur des biosimilaires reste encore en construction et laisse un cadre juridique ambigu.

En effet, en Europe la décision d'interchangeabilité et/ou de substitution ne relève pas du champ de compétence de l'EMA, mais est de la responsabilité des autorités compétentes de chaque Etat Membre.

Cependant, plusieurs Etats Membres proposent des recommandations en matière d'interchangeabilité et de substitution¹⁰⁹ :

- les Pays-Bas : possibilité de switch avec un suivi clinique, une information du patient et une traçabilité au sein du dossier patient ;
- la Finlande : recommander l'interchangeabilité à l'initiative ou avec l'accord du médecin mais pas de substitution automatique ;
- le Royaume Uni : recommander la prescription de biosimilaires pour certaines classes thérapeutique (notamment pour l'inflximab).

En France, à l'heure actuelle, sans publication d'un décret d'application qui préciserait ses conditions, la substitution (comme acte initié par le pharmacien) n'est pas possible. Ainsi, le pharmacien n'a d'autre choix que de délivrer la spécialité prescrite. Cependant, l'article 96 de la LFSS 2017 ouvre la voie à la généralisation de la substitution ou interchangeabilité en initiation de traitement par un biosimilaire « dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire ». Néanmoins, les modalités d'application de cet article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du patient à l'occasion de cette substitution de nature à assurer une continuité de traitement avec le même médicament, sont conditionnées par un décret d'application en Conseil d'Etat.

Cet article de loi vient suite à la prise de position de l'ANSM vis-à-vis de l'interchangeabilité : « si le choix entre deux médicaments biologiques (de référence ou biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est pas recommandé, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Cependant, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée entre deux médicaments biologiques (traitement de référence et/ou médicament biosimilaire) en respectant les conditions suivantes :

- information et accord du patient ;
- surveillance clinique appropriée ;
- traçabilité des produits concernés.

Cette prise de position de l'ANSM, évolutive par rapport à 2013, où elle n'était pas favorable à l'interchangeabilité dans n'importe quelle condition, va sans doute permettre de débloquer le marché des biosimilaires en France, notamment concernant le référencement hospitalier.

Cette évolution de la doctrine de l'ANSM concernant l'interchangeabilité des biosimilaires a permis notamment une pénétration plus efficace des biosimilaires, auparavant cantonnée à répondre aux appels d'offres les spécifiant formellement (toujours en concurrence de la référence) chez les patients naïfs.

Une note instructive émanant de la direction de la sécurité sociale, de la direction générale de la santé, de l'UNCAM ainsi que de la direction générale de l'offre des soins à destination des directions des ARS et des directions des établissements hospitaliers notamment, s'appuie sur la LFSS 2017 et son article L5125-23-2 pour recommander l'interchangeabilité à tout moment pendant le traitement, sans restriction, en faveur du biosimilaire.

Il est également demandé aux ARS et aux établissements de santé de mettre en place des actions en faveur de la promotion des biosimilaires au sein des établissements de soins. Les deux cibles de ces recommandations sont les PHEV ainsi que les médicaments administrés à l'hôpital.

Ainsi, pour les PHEV, il est demandé d'atteindre un seuil de prescription d'au moins 70 % des cas pour un biosimilaire au sein d'un groupe biologique similaire, en initiation de traitement. Il est également encouragé de réévaluer le traitement en faveur d'un biosimilaire (sans objectif) pour des patients non naïfs. Lorsque deux stratégies thérapeutiques sont équivalentes, la prise en charge thérapeutique la moins onéreuse sera à privilégier et notamment celle qui dispose d'un biosimilaire.

Un nombre conséquent d'actions est également à mettre en place au sein des structures hospitalières :

- éditer des brochures d'information relatives aux médicaments biosimilaires à destination des professionnels de santé ou des prescripteurs ou relayer la fiche de bon usage des biosimilaires élaborée par la HAS et la CNAMTS ;
- organiser des formations validantes « développement professionnel continu » (DPC) pour former les professionnels de santé à la gestion des médicaments biosimilaires ;
- relayer les campagnes d'information de l'Assurance Maladie, s'agissant notamment des EPO, des biothérapies utilisées en rhumatologie et en gastro-entérologie, des G-CSF, ainsi que des insulines ;
- en complément de l'information donnée au patient par le prescripteur, prévoir une plaquette destinée au patient sur les médicaments biologiques et biosimilaires et sur l'interchangeabilité, qui sera remise par le prescripteur, en s'appuyant notamment sur la fiche de bon usage de la HAS et de la CNAMTS ;
- demander à chaque établissement et aux prescripteurs concernés d'élaborer et d'adopter une stratégie commune favorisant le recours aux biosimilaires ;
- accompagner le travail des acheteurs hospitaliers et des autres acteurs de l'établissement pour favoriser la concurrence entre plusieurs médicaments d'un même groupe biologique similaire ;
- mettre à disposition des établissements des outils permettant de calculer l'économie réalisée par le recours au biosimilaire ;
- contractualiser avec les établissements, dans le cadre du futur contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins, sur des objectifs de recours aux médicaments biosimilaires et sur les actions qui peuvent être menées à l'intérieur de chaque établissement.

Les ARS communiqueront à la direction de la sécurité sociale et à la direction générale de l'offre de soins respectivement, d'ici le 1er mars 2018, le plan d'actions qu'elles prévoient pour l'année 2018 afin de favoriser le recours aux médicaments biosimilaires, ainsi que les objectifs quantitatifs qu'elles espèrent atteindre à la fin de cette année.

Ces actions sont réalisées en lien avec les organismes locaux d'assurance maladie.¹¹⁰

3.3.2 Décentralisation du développement du marché des biosimilaires

Un développement optimal du marché des biosimilaires notamment à l'hôpital constitue un enjeu à court et moyen termes déjà décisif. Ainsi, le positionnement des acteurs régionaux, en particulier les ARS, les établissements hospitaliers et les comités locaux tels que les COMEDIMS est un levier majeur dans la croissance de la pénétration des biosimilaires au sein de leur marché.

Ces structures vont en effet définir la politique à adopter, dans leur périmètre, concernant l'utilisation des biosimilaires. Ces décisions sont notamment prises sur la base de la conclusion scientifique de l'équivalence thérapeutique, dans un premier

temps, mais également du gain budgétaire pour ces structures, grâce à la mise en concurrence de biens jugés identiques.

Il s'agit notamment de favoriser une coordination entre les différents acteurs de ces structures : les prescripteurs, les pharmaciens hospitaliers et les directeurs d'établissement.

En effet, dans le cadre de leur enregistrement, les biosimilaires obtiennent pour la plupart du temps des indications par extrapolation. Cette méthode peut notamment soulever des questions. Il est donc nécessaire au sein de ces structures de s'adonner à l'exercice de concilier économie de santé, tout en rassurant les praticiens sur leur pratique médicale.

Le système d'appel d'offres, grâce à un processus multifactoriel, constitue le système le plus efficace pour garantir le marché au biosimilaire à l'hôpital. Il présente l'avantage de prendre en compte les caractéristiques intrinsèques du produit, leur interchangeabilité, leurs prix et les spécificités locales de prise en charge du patient.

Le risque important dans le cadre du développement des biosimilaires est celui des médicaments de seconde génération, créant une fuite des prescriptions de la spécialité « biosimilarisée » et à ce titre l'effondrement du marché du biosimilaire.

Les initiatives prises par certains groupements hospitaliers, importants dans le paysage hospitalier français (ici l'APHP), en référant uniquement un biosimilaire d'infliximab lors de l'appel d'offres de Septembre 2017, et ce dans toutes les indications, quel que soit le statut du patient (naïf ou non).

Cette procédure d'achat intègre les évolutions apportées par l'article 96 de la LFSS 2017 (introduction de l'interchangeabilité des médicaments biologiques sans distinction entre patients naïfs ou patients déjà traités), ainsi que la prise de position de la COMEDIMS de l'APHP sur l'équivalence thérapeutique entre la spécialité de référence et ses biosimilaires.

Cette mise en concurrence de l'infliximab a été réalisée en concertation avec la COMEDIMS centrale et ses experts médecins et pharmaciens et les collégiales de spécialistes, afin de faire émerger les consensus médicaux nécessaires. La première mise en concurrence réalisée en 2015 avait permis d'obtenir une baisse de prix de 45 % pour le biosimilaire.

Cette seconde mise en concurrence permet d'obtenir une nouvelle baisse de prix très importante, d'environ 52 % entre le biosimilaire retenu, Flixabi®, et le précédent biosimilaire en marché, Inflectra®.

Si 90 % des consommations de l'APHP en infliximab sont réalisées avec Flixabi® (objectif de l'appel d'offres), une économie minimale estimée à 13 millions d'euros en année pleine pourrait ainsi être dégagée pour l'APHP.

Suite à l'arrivée prochaine d'autres médicaments biosimilaires, notamment le rituximab (princeps : Mabthera®), l'AGEPS a déjà confirmé dans un communiqué qu'elle « continuera de mettre en œuvre des procédures de mises en concurrence à chaque fois qu'un consensus médical le permettra, afin de dégager des moyens pour les investir au service des patients et aider au financement des dépenses générées par l'arrivée sur le marché de thérapeutiques nouvelles particulièrement coûteuses. »¹¹¹

CONCLUSION

Actuellement, à travers l'Union Européenne, le contexte est à la croissance soutenue des dépenses de santé notamment en faveur des biomédicaments. Cette progression est notamment liée à la mise sur le marché de spécialités biologiques de plus en plus onéreuses.

Ainsi, en parallèle, les pouvoirs publics mettent en place des politiques de limitations des dépenses afin de garantir une viabilité des systèmes de santé sur la durée.

Cependant, ces derniers sont en face d'une équation complexe à savoir l'accroissement des dépenses de santé, additionné de l'assurance de diffuser largement ces innovations, dans un but de santé publique, en favorisant l'accès à ces thérapies à forte valeur ajoutée.

A la différence des médicaments génériques et chimiques, les volumes de vente des médicaments biologiques s'avèrent très faibles. Cependant, ils représentent des dépenses de santé colossales. Ainsi, nous apercevons un changement dans les pratiques de prescription avec un glissement des dépenses de santé vers ces spécialités.

Comme les médicaments chimiques au décours des années 90, les médicaments biologiques font désormais face à la concurrence de « copies » au regard de la perte de brevet et de la protection des données. Longtemps cantonné à trois classes thérapeutiques à savoir les EPO, les GCSF et les hormones de croissance, le marché des biosimilaires s'est désormais ouvert aux anticorps monoclonaux, et devrait connaître un essor considérable dans les années futures.

L'autre grand défi de ce marché sera de se généraliser, car même si l'Europe s'avère pionnière concernant le cadre législatif et réglementaire de ces spécialités ; le marché des biosimilaires est encore à ses balbutiements aux Etats-Unis qui a vu son premier biosimilaire approuvé en 2015, le marché américain représentant la moitié du marché mondial des médicaments biologiques. Il s'agit donc d'un formidable levier de croissance pour ce marché.

Par ailleurs, certains points réglementaires sont en attente de clarification. La question de l'interchangeabilité et de la substitution fait encore débat au sein de l'Union Européenne. En effet, chaque Etat Européen est souverain de mener sa propre politique en termes de développement des médicaments biosimilaires.

Enfin, la pénétration des biosimilaires dans le marché dépendra fortement de leur acceptation par les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et les patients. La politique des médicaments biosimilaires ne pourra pas reposer que sur un seul acteur (comme le pharmacien et le médicament générique) mais devra être supportée par plusieurs acteurs intégrant autant les prescripteurs, les pharmaciens, les patients, ainsi que les structures publiques locales comme les ARS ou les hôpitaux.

Si une grande partie des produits issus des biotechnologies est encore protégée, les brevets de nombreux médicaments biologiques de référence tomberont prochainement dans le domaine public. Près de 50 biosimilaires sont actuellement en cours de développement. D'ici à 2020, les biosimilaires pourraient permettre de réaliser entre 49 et 98 milliards d'euros d'économies sur les marchés américains et européens, selon de nombreux analystes.¹¹²¹¹³

Sommaire des figures :

Figure 1 : Groupe générique d'une spécialité à base de tramadol (chlorhydrate)	19
Figure 2 : Deux courbes de biodisponibilités chez un même sujet pour deux spécialités pharmaceutiques équivalentes	21
Figure 3 : Délai et déroulement de la procédure centralisée	22
Figure 4 : Synthèse chimique versus synthèse biologique	24
Figure 5 : Poids moléculaire de différentes entités chimiques et biologiques	25
Figure 06 : Différents niveaux de structuration de l'ADN :	26
Figure 7 : Production des protéines recombinantes : sources de variabilité entre fabricants	29
Figure 10 : Données requises pour l'évaluation d'un générique et d'un biosimilaire – CMC : Chemistry Manufacturing and Control	30
Figure 11 : Pénétration des génériques en valeur et en volume dans les pays de l'OCDE.....	53
Figure 12 : Cycle de vie administratif des médicaments princeps et génériques – source ANSM rapport médicaments génériques	56
Figure 13 : Mécanisme des baisses de prix après commercialisation du premier générique.....	57
Figure 14 : Exemple de liste de référence des groupes biologiques similaires	79
Figure 16 : Description de la population incluse dans l'étude NORSWITCH.....	93
Figure 17 : Distribution de la population en fonction de la pathologie.....	93
Figure 18 : Résultat comparatif du critère primaire entre princeps et biosimilaire	94
Figure 19 : Données comparatives de tolérance	94

Liste des acronymes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

ASC : Aire Sous la Courbe

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATC: Anatomical, Therapeutical, Chemical

BPCIA: Biological Price Competition and Innovation Act

CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CTD : Common Technical Document

DCI : Dénomination Commune Internationale

DP : Dossier Pharmaceutique

EMA : European Medicines Agency

EPO: Erythropoïétine

FDA: Food and Drug Administration

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GEMME : Générique Même Médicament

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GMP: Good Manufacturing Practices

GHS: Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HDJ: Hôpital de Jour

hGH: Human Growth Hormone

HPST : Hôpital Patients Santé Territoire

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IFN : Interféron

IM : Intramusculaire

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IV : Intraveineuse

JORF : Journal Officiel de la République Française

LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LH : Luteinizing Hormone

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

OGM : Organisme génétiquement modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PGR : Plan de Gestion des Risques

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PH : Prescription Hospitalière

PM : Poids Moléculaire

PSUR : Periodic Safety Update Report

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RH : Réserve Hospitalière

ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique

SC : Sous-Cutanée

SMR : Service Médical Rendu

T2A : Tarification A l'Activité

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

BIBLIOGRAPHIE

¹ Article L5111-1 du Code de la Santé Publique

² Article L4211-1 du Code de la Santé Publique

³ Article L5121-1 du Code de la Santé Publique

⁴ Article L. 5121-1 Modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5 b)

⁵ Article L. 5121-1 Modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5

⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - European Medicines Agency. « Committee for medicinal products for human use (CHMP) » 20 January 2010, 27p. Doc. Ref. :

CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1, [En ligne] disponible sur

http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/EMEA_BE_guideline2010.pdf

⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - [ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1)

⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - solidarites-

sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_qr_generiques-lever-l-opacite_decembre2012.pdf -
question 10

⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/10/WC500004235.pdf

¹⁰ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

¹¹ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

¹² H. Mellstedt, D. Niederwieser et al, The challenge of biosimilars *Annals of Oncology*, 2007

¹³ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

¹⁴ Directive 65/65/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques

¹⁵ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹⁶ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

¹⁷ RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

¹⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf

¹⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf

²⁰ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

²¹ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

²² Article L5121-1 du Code de la Santé Publique

²³ Décret no 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale

²⁴ Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

²⁵ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

²⁶ Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

²⁷ Article L5121-1 du Code de la Santé Publique

²⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – Actualités sur les biosimilaires – abcph – Pascal Paubel – 6 octobre 2016

²⁹ Accordé par jurisprudence TGI 20/02/2001, Wellcome Foundation VS Flamel Technologies et Creapharm

³⁰ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

³¹ Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

³² Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.shift-avocats.com/821-ou-le-jeu-de-loie-de-la-protection-des-donnees-cliniques/

³³ Article R5121-28 du Code de la Santé Publique

³⁴ Article L5121-10-1 du Code de la Santé Publique

³⁵ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_547.html

³⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - [www.ifpma.org/wp-](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf)

[content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf)

³⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf

Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - [www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-](http://www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-en-france)
[en-france](http://www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-en-france)

³⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - [ansm.sante.fr/S-informer/Communique-](http://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/EPREX-R-Cas-d-erythroblastopenie-avec-anticorps-anti-erythropoietine)

[Communique-Points-presse/EPREX-R-Cas-d-erythroblastopenie-avec-anticorps-](http://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/EPREX-R-Cas-d-erythroblastopenie-avec-anticorps-anti-erythropoietine)
[anti-erythropoietine](http://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/EPREX-R-Cas-d-erythroblastopenie-avec-anticorps-anti-erythropoietine)

⁴⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp)
[000408.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp)

⁴¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

[www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
[500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)

⁴² Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Product-specific_biosimilar_guidelines)
[000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Product-specific biosimilar guidelines](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Product-specific_biosimilar_guidelines)

⁴³ Windisch A. Biosimilaires versus originators : similarities and differences from development to approval, *Int. J. Clin. Rheumatology* (2015) 10 (6)

⁴⁴ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-the-US

⁴⁵ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.leem.org/article/marche-mondial-1

⁴⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/infographic-generics.pdf

⁴⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/ocd/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2017_health_glance-2017-fr#page200

⁴⁸ Médicament dont le chiffre d'affaire dépasse le milliard de dollars US

⁴⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS_Health_2015_-_The_Role_of_Generic_Medicines_in_Sustaining_Healthcare_Systems_-_A_European_Perspective.pdf

⁵⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques

⁵¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.leem.org/article/marche-mondial-1

⁵² Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.medicamentsgeneriques.info/le-marche-francais-du-medicament-generique

⁵³ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - ansm.sante.fr/Mediatheque/Images/Dossiers-thematiques/Medicaments-generiques/Cycle-de-vie-administratif-des-medicaments-princeps-et-generiques

⁵⁴ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/question_reponse_et_donnees_statistiques_v2_01102015.pdf

⁵⁵ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche_eclairage_maladie_capi_sept_2011.pdf

⁵⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.vidal.fr/actualites/21294/rosp_2017_2021_17_nouveaux_indicateurs_medicaux_et_12_supprimes/

⁵⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - [www.fmfpro.org/IMG/point-](http://www.fmfpro.org/IMG/point-hebdo/Bilan%20ROSP_2015-160415_vdef.pdf)

[hebdo/Bilan%20ROSP_2015-160415_vdef.pdf](http://www.fmfpro.org/IMG/point-hebdo/Bilan%20ROSP_2015-160415_vdef.pdf)

⁵⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.cpam21.fr/Flashes2007/Pharma/Docs/F_1109_TFR_pharma.pdf

⁵⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

www.aboutpharma.com/blog/2017/03/29/biologics-market-size-worth-399-5-billion-by-2025-growth-rate-3-9-grand-view-research-inc/

⁶⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.fiercebiotech.com/biotech/sandoz-wins-eu-approval-for-omnitrope

⁶¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.smart-pharma.com/uploads/files/Extraits-du-Rapport-Biosimilaires-2015-Fr.pdf

⁶² Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf

⁶³ Extraction à partir du site de l'EMA

⁶⁴ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.lesechos.fr/13/03/2017/LesEchos/22402-080-ECH_medicaments-biosimilaires---entre-espoirs-et-desillusions.htm

⁶⁵ <https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>

⁶⁶ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

⁶⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf

⁶⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession

⁶⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en

⁷⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe_7-2.pdf

⁷¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_plfss_28-09-17vdef.pdf

⁷² Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

⁷³ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

⁷⁴ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf

⁷⁵ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

⁷⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] - www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC500228861.pdf

⁷⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] -

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf

⁷⁸ Windisch A. Biosimilaires versus originators : similarities and differences from development to approval, *Int. J. Clin. Rheumatology* (2015) 10 (6)

⁷⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – Ce qu’il faut savoir sur les médicaments biosimilaires– Un document consensuel d’information – Commission Européenne

⁸⁰ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

⁸¹ LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014

⁸² LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017

⁸³ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

⁸⁴ Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires

⁸⁵ Article L5121-9-1 du Code de la Santé Publique

⁸⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – ansm.sante.fr/Decisions/Generiques-biosimilaires-medicaments-en-acces-direct-depot-de-publicite-PSL-MDS-bonnes-pratiques-Biosimilaires

⁸⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

www.who.int/medicines/services/inn/inn_bio_sim/en/

⁸⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – [www.fagg-](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/Biosimilaires)

[afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/Biosimilaires](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/Procedures_enregistrement/Biosimilaires)

⁸⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – Ce qu’il faut savoir sur les médicaments biosimilaires– Un document consensuel d’information – Commission Européenne

⁹⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci#Professionnels-de-sante-comment-prescrire-en-DCI

⁹¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – [ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)

⁹² Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Classification#nav-buttons

⁹³ PLFSS 2016. ONDAM et dépenses de santé. Annexe 9.

⁹⁴ Les comptes de la Sécurité Sociale. Résultats 2015. Prévisions 2016 et 2017. Rapport. Septembre 2015.

⁹⁵ La Sécurité Sociale. Rapport sur l’application des lois de financement de la sécurité sociale. Septembre 2016.

⁹⁶ PLFSS 2017. ONDAM et dépenses de santé. Annexe 7-2

⁹⁷ PLFSS 2018 : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_plfss_28-09-17vdef.pdf

⁹⁸ Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d’amélioration de la qualité de l’efficience des soins mentionnés à l’article L.162-30-2 du CSS – Avril 2017.

⁹⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir3/referentiel_de_certification_ip_mars_2017.pdf

¹⁰⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_plfss_28-09-17vdef.pdf

¹⁰¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf

¹⁰² Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

services.telesantebretagne.org/lrportal/documents/138946/1131239/3.+CARDIET+20170914+OMEDIT_biosimilaires.pdf/9203570e-6b5f-425b-aa15-7adc44bff45b

¹⁰³ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – Ce qu'il faut savoir sur les médicaments

biosimilaires– Un document consensuel d'information – Commission Européenne

¹⁰⁴ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_199_2012-13-HSR_Biosimilars_report_0.pdf

¹⁰⁵ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

¹⁰⁶ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

www.mpsservices.be/index.php/2016/10/28/nor-switch-une-etude-pionniere-initiee-par-le-gouvernement-norvegien-2/

¹⁰⁷ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473425

¹⁰⁸ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] –

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328350/figure/F0001/

¹⁰⁹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.smart-pharma.com/uploads/files/Extraits-du-Rapport-Biosimilaires-2015-Fr.pdf

¹¹⁰ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – [www.omedit-grand-](http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/index.php/system/files/2017-10/2017_244t0.pdf)

est.ars.sante.fr/index.php/system/files/2017-10/2017_244t0.pdf

¹¹¹ Consulté le 23/11/2017 [en ligne] – www.aphp.fr/contenu/lap-hp-renouvelle-son-marche-dinfluximab-en-septembre-2017-pour-un-nouveau-biosimilaire

¹¹² IMS institute for healthcare informatics. Delivering on potential of Biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. March 2016

¹¹³ Tabernero J, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to reference to oncology prescribers. ESMO Open 2016; 1: e000142.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : AJMANI
Prénom : DJAMEL

Titre de la thèse :
INTERETS ECONOMIQUES ET ENJEUX POLITIQUES DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Mots-clés :

Biosimilaires, médicaments biologiques, génériques, anticorps monoclonaux, procédé de fabrication, European Medicines Agency, comparabilité, immunogénicité, système de santé, hôpital, appel d'offre, prise en charge, sécurité sociale, interchangeabilité, substitution, ANSM, baisse de prix, développement clinique, bioéquivalence, équivalence thérapeutique.

Résumé :

Après les médicaments génériques, le marché des médicaments biologiques est désormais l'objet d'une concurrence de « copies » avec les médicaments biosimilaires. Il subsiste encore de nombreuses interrogations concernant l'essor de ce marché, que ce soit au niveau européen et même au niveau mondial. L'objectif essentiel des médicaments biosimilaires, comme pour les génériques, est d'offrir la possibilité de réduire les dépenses de santé pour les pays développés et permettre une prise en charge élargie pour les pays en développement, avec des traitements aussi efficaces et sûrs d'utilisation que leur version originale. Même si des actions politiques en leur faveur commencent à émerger partout dans le monde, de nombreux leviers restent à actionner pour garantir une pénétration optimale des biosimilaires dans leur marché et d'en faire un choix thérapeutique à part entière.

Membres du jury :

Président : Eric SERGHERAERT, Professeur de Législation

Assesseur : Hélène LEHMANN, Maître de conférences, Législation

Membre extérieur : Gloria KAN-MALLET, Directeur Affaires Réglementaires, SANDOZ

Membre extérieur : Fleur DELFOSSE, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois (Maubeuge)
